

UKC MARIBOR  
ODDELEK ZA INFEKCIJSKE BOLEZNI IN VROČINSKA STANJA  
v sodelovanju z  
Zdravniškim društvom Maribor  
Medicinsko fakulteto Univerze v Mariboru  
Združenjem za infektologijo SZD

**STROKOVNO SREČANJE Z UČNIMI DELAVNICAMI**

## **13. BEDJANIČEV SIMPOZIJ**

**Večkratno odporne bakterije  
v zunajbolnišničnem okolju**

# **ZBORNİK PREDAVANJ**

Maribor, 13. in 14. 10. 2023  
Hotel City

**UREDNIKA ZBORNIKA**

Prim. dr. Božena Kotnik Kevorkijan, dr. med.

**STROKOVNA RECENZENTA**

Prim. Jelka Reberšek Gorišek, dr. med.

Doc. dr. Nina Gorišek Miksić, dr. med.

**LEKTORICA ZA SLOVENSKI JEZIK**

Bojana Samarin, prof.

**PRIPRAVA**

Dravski tisk, Maribor

**SPLETNA OBJAVA**

[www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/](http://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/)

---

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Univerzitetna knjižnica Maribor

616.9(082)(0.034.2)

BEDJANIČEV simpozij (13 ; 2023 ; Maribor)

13. Bedjaničev simpozij [Elektronski vir] : večkratno odporne bakterije v zunajbolnišničnem okolju : strokovno srečanje z učnimi delavnicami : zbornik predavanj : Maribor, 13. in 14. 10. 2023 / [urednica zbornika Božena Kotnik Kevorkijan]. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2023

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/>

ISBN 978-961-7196-15-3 (PDF)

COBISS.SI-ID 167770627

---

**ORGANIZACIJSKI ODBOR:**

Prim. dr. Božena Kotnik Kevorkijan, dr. med.

Mag. Jana Rejc Marko, dr. med.

Doc. dr. Nina Gorišek Miksić, dr. med.

Mag. Zvonko Baklan, dr. med.

Lea Knez, dr. med.

Tina Škerbinc Muzlović, univ. dipl. medij. kom.

Tadeja Kolar

**STROKOVNI ODBOR:**

Prim. dr. Božena Kotnik Kevorkijan, dr. med.

Doc. dr. Nina Gorišek Miksić, dr. med.

Mag. Zvonko Baklan, dr. med.

Mag. Jana Rejc Marko, dr. med.

Lea Knez, dr. med.

**ČASTNI ODBOR:**

Prof. dr. Vojko Flis, dr. med.

Prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med.

Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., višji svetnik

Prim. Jelka Reberšek Gorišek, dr. med.

Jerica Rogl, dr. med.

## KAZALO

|  |     |
|--|-----|
| Seznam avtorjev  | 6   |
| Program srečanja   | 8   |
| Uvodne misli   | 11  |
| Mikrobna odpornost kot globalni primer,<br>»eno zdravje«<br><i>Antimicrobial resistance as global problem, »one health«</i>  | 13  |
| Večkratno odporne bakterije<br><i>Multidrug resistant bacteria</i>   | 21  |
| Pomen nadzorovane rabe antibiotikov za preprečevanje širjenja<br>večkratno odpornih bakterij<br><i>The importance of antimicrobial stewardship in preventing the spread of<br/>multi-resistant bacteria</i>  | 33  |
| Pomen hitre detekcije večkratno odpornih bakterij za preprečevanje njihovega širjenja<br><i>Importance of early detection and prevention of spread of multidrug-resistant bacteria</i>                       | 51  |
| Mikrobiološka diagnostika večkratno odpornih bakterij – pravičen odvzem vzorcev<br><i>Microbiological diagnosis of multidrug-resistant bacteria – proper specimen collection</i>                             | 63  |
| Večkratno odporne bakterije pri domačih živalih<br><i>Multidrug-resistant bacteria in domestic animals</i>   | 73  |
| Pomen mikrobiote pri zmanjševanju prenosa večkratno odpornih bakterij<br>v domačem okolju<br><i>The role of the microbiota in reducing the transmission of multi-resistant bacteria<br/>in the community</i> | 83  |
| Pomen zunajbolnišničnega okolja za okužbe z bakterijo <i>Clostridioides difficile</i><br><i>The importance of the non-hospital environment for Clostridioides difficile infections</i>                       | 93  |
| Vnos večkratno odpornih mikroorganizmov s potniki<br><i>Import of multidrug-resistant microorganisms with international travellers</i>   | 103 |

|   |            |
|---|------------|
| Večkratno odporne bakterije v bolnišnici, COVID 19 v intenzivni terapiji in na COVID-19 oddelkih, epidemiološki podatki in obravnava izbruhov<br><i>Multidrug-resistant bacteria in the hospital, in COVID-19 intensive care unit and on COVID-19 wards, epidemiological data and outbreak management</i> | <b>111</b> |
| Okužbe, povzročene s proti karbapenemom odpornim <i>Acinetobacter baumannii</i> in zdravljenje v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor 2020–2022<br><i>Carbapeneme-resistant Acinetobacter baumannii and treatment in University Medical Centre Maribor in 2020-2022</i>                                | <b>119</b> |
| Večkratno odporne bakterije v domačem okolju, pogled družinskega zdravnika<br><i>Multi-resistant bacteria in the home environment, a family doctor's view</i>   | <b>133</b> |
| Obravnava nosilcev večkratno odpornih bakterij v domovih starejših občanov in v socialno varstvenih zavodih<br><i>Treatment of Patients with Multi-Drug Resistant Organisms in Nursing homes and Longterm care facilities</i>   | <b>145</b> |
| Epidemiologija bakteriemij, povzročenih z večkratno odpornimi po gramu negativnimi bakterijami v enoti za intenzivno terapijo otrok<br><i>Epidemiology of bacteremias caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria in the pediatric intensive care unit</i>                                       | <b>155</b> |
| Ali se lahko izognemo uporabi »antibiotikov iz rezervne liste« pri okužbah spodnjih sečil, povzročenih z večkratno odpornimi bakterijami?<br><i>Can we avoid using antibiotics from »Restricted antibiotic list« for lower urinary tract infections caused by multidrug-resistant bacteria?</i>           | <b>167</b> |
| Pomen cepljenja in nadzorovane rabe diagnostičnih metod v boju proti večkratno odpornim bakterijam<br><i>The role of Vaccination and Diagnostic Stewardship in fighting antimicrobial resistance</i>  | <b>181</b> |
| Dekolonizacija nosilcev MRSA v domačem okolju<br><i>Decolonization treatment of MRSA carriers in the home environment</i>   | <b>197</b> |
| Novi antibiotiki in cepiva v boju proti odpornosti bakterij<br><i>Novel antibiotics and vaccines in the era of antimicrobial resistance</i>   | <b>207</b> |
| SPONZORJI   | <b>225</b> |

## SEZNAM AVTORJEV

**Hristijan Angeleski**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Maja Arzenšek**, dr. med., Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, Ulica talcev 9, 2000 Maribor, Slovenija

Mag. **Zvonko Baklan**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Anja Becner**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Prof. dr. **Bojana Beović**, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

**Matej Bernhardt**, dr. med., Enota za intenzivno infektologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Maja Bombek Ihan**, dr. med., Center za mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska 1, 2000 Maribor

**Polonca Drofenik**, mag. farm. spec., Centralna lekarna, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Ksenija Ekart Koren**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Nina Erjavec**, dr. med., Enota za intenzivno infektologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Tadeja Gajšek**, dr. med., Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, Ulica talcev 9, 2000 Maribor, Slovenija

Dr. **Andrej Golle**, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska 1, 2000 Maribor

**Majda Golob**, dr. vet. med., Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in parazitologijo, Gerbičeva 60, 1000 Ljubljana

Doc. dr. **Nina Gorišek Miksić**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Doc. dr. **Sandra Janežič**, univ. dipl. mikr., Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za mikrobiološke raziskave Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska 1, 2000 Maribor

**Barbara Janžič**, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

**Ana Kenk**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Marija Klasinc**, dipl. m. s., Enota za obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Lea Knez**, dr. med., Enota za obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Sandra Kolar**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Prim. dr. **Božena Kotnik Kevorkijan**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Urška Kramar**, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

**Pamela Križan**, dipl. san. inž., Enota za obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Izr. prof. dr. **Tatjana Lejko Zupan**, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

**Nataša Magušič Lorber**, dr. med., Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, Ulica talcev 9, 2000 Maribor, Slovenija

Asist. dr. **Aleksander Mahnič**, mag. mikrobiol., Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za mikrobiološke raziskave Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska 1, 2000 Maribor

**Urša Miklavčič**, mag. mol. funkc. biol., Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za mikrobiološke raziskave Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska 1, 2000 Maribor

**Petra Naji**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Davor Petek**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Anita Pulko**, dipl. san. inž., Enota za obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Sabina Ratajc**, dipl. m. s., Enota za obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Mag. **Jana Rejc Marko**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Barbara Robnik**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Red. prof. dr. **Maja Rupnik**, univ. dipl. biol., Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za mikrobiološke raziskave Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska 1, 2000 Maribor

**Zoran Simonovič**, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Maribor, Prvomajska 1, 2000 Maribor

**Marjetka Smolinger Galun**, dipl. m. s., univ. dipl. org., ZUDV Dornava, Dornava 128, 2252 Dornava

**Alenka Strdin Košir**, dr. med., Enota za intenzivno infektologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Dr. **Andreja Štelcar**, dr. med., Klinika za pediatrijo, Enota za intenzivno terapijo otrok, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Tanja Tomšič**, mag. farm. spec. klin. farm., Centralna lekarna, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Sibila Unuk**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Maja Zamuda**, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Doc. dr. **Irena Zdovc**, dr. vet. med., Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in parazitologijo, Gerbičeva 60, 1000 Ljubljana

## PROGRAM SREČANJA

**Petek, 13. oktober 2023**

|             |  |
|-------------|--|
| 8.00–9.00   | <b>Registracija</b><br>osvežitev   |
| 9.00–9.30   | <b>Pozdrav organizatorja in uvodne misli</b>   |
| 9.30–9.50   | <b>Mikrobna odpornost kot globalni problem, »eno zdravje«</b><br>B. Beovič   |
| 9.50–10.10  | <b>Večkratno odporne bakterije</b><br>B. Kotnik Kevorkijan, M. Zamuda, S. Kolar  |
| 10.10–10.40 | <b>Pomen nadzorovane rabe antibiotikov za preprečevanje širjenja večkratno odpornih bakterij</b><br>T. Lejko   |
| 10.40–11.00 | <b>Pomen hitre detekcije VOB za preprečevanje širjenja VOB</b><br>A. Golle   |
| 11.00–11.30 | <b>Odmor</b>   |
| 11.30–11.50 | <b>Mikrobiološka diagnostika VOB – pravilen odvzem vzorcev</b><br>U. Kramar, B. Janžič   |
| 11.50–12.10 | <b>VOB pri domačih živalih</b><br>I. Zdovc   |
| 12.10–12.30 | <b>Pomen mikrobiote pri zmanjševanju prenosov VOB v domačem okolju</b><br>M. Rupnik, U. Miklavčič, A. Mahnič   |
| 12.30–12.50 | <b>Pomen zunajbolnišničnega okolja za okužbe s <i>C. difficile</i></b><br>S. Janežič in M. Rupnik  |
| 12.50–13.15 | <b>Vnos VOB s potniki</b><br>Z. Simonovič, B. Robnik, L. Knez  |
| 13.15–14.30 | <b>Razprava in Satelitski simpozij podjetja Pfizer "COVID-19 in sekundarne okužbe"</b><br>Matej Breznar, dr. med., specialist infektologije  |
| 14.30–14.50 | <b>Kosilo</b>  |
| 14.50–15.10 | <b>VOB v bolnišnici, covid-19 intenzivni terapiji in covid-19 oddelkih, epidemiološki podatki in obravnava izbruhov</b><br>L. Knez, D. Petek, M. Bernhardt, H. Angeleski, A. Pulko |
| 15.10–15.30 | <b>Okužbe, povzročene s CRAb in zdravljenje v UKC Maribor 2020-2022</b><br>N. Erjavc, A. Strdin Košir, Z. Baklan, M. Bombek Ihan   |
| 15.30–15.50 | <b>VOB v domačem okolju, pogled družinskega zdravnika</b><br>N. Magušar Lorber, M. Arzenšek  |



- 15.50–16.10 **Obravnavna nosilcev VOB v DSO in v SVZ**  
T. Gajšek, M. Smolinger Galun
- 16.10–16.30 **Epidemiologija okužb, povzročenih z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami v Enoti za intenzivno terapijo otrok**  
S. Unuk, A. Štelcar, M. Bombek Ihan
- 16.30–16.50 **Ali se lahko izognemo uporabi »antibiotikov z rezervne liste« pri okužbi spodnjih sečil, povzročenih z večkratno odpornimi bakterijami?**  
J. Rejc Marko, T. Tomšič, K. Ekart Koren
- 16.50–17.10 **Odmor**
- 17.10–17.30 **Pomen cepljenja, hitre mikrobiološke diagnostike patogenih mikrobov v boju proti VOB**  
A. Becner, P. Najj, A. Kenk
- 17.30–17.50 **Dekolonizacija nosilcev MRSA v domačem okolju**  
S. Ratajc, M. Klasinc, P. Križan
- 17.50–18.10 **Novi antibiotiki in cepiva v boju proti odpornosti bakterij proti protimikrobnim zdravilom**  
N. Gorišek Miksić, T. Tomšič, P. Drogenik
- 18.10–18.30 **Razprava**
- 19.00 **Večerja**

### **Sobota, 14. oktober 2023**

Učne delavnice Klinični pristop k bolnikom z okužbami v skupinah - prikaz primerov, diagnosticiranje, specifično zdravljenje.

**Koordinatorji** N. Gorišek Miksić, B. Robnik, B. Kotnik Kevorkijan  
**Nosilci predstavitev bodo infektologi iz**  
UKC Maribor, UKC Ljubljana, SB Celje, SB Murska Sobota, SB Novo mesto

9.15–11.00 **Prikazi primerov**  
UKC Maribor, SB Murska Sobota, SB Celje

Lucija Retuznik Pikel, SB Celje  
Barbara Robnik, UKC Maribor  
Emil Pal, SB Murska Sobota

11.00–11.30 **Odmor in osvežitve**

11.30–13.00 **Prikazi primerov**  
UKC Maribor, UKC Ljubljana, SB Novo mesto

Maja Zamuda, UKC Maribor  
Maja Pleško, UKC Ljubljana  
Ana Koželj, SB Novo mesto

13.00 **Zaključek srečanja**



## **UVODNE MISLI**

Pred 26 leti smo mariborski infektologi prvič organizirali Bedjaničev simpozij, ki je postal tradicionalen, organizirali smo ga vsaki dve leti. Tokrat pa so od zadnjega simpozija minila 4 leta, saj smo v vmesnem času doživeli epidemijo covida, zaradi katere je zastalo marsikaj, tudi našega srečanja ni bilo. Na drugi strani pa smo bili infektologi v času epidemije zelo zaposleni in obremenjeni. Ukvarjali smo se s prezasedenostjo bolnišničnih oddelkov, pomagali smo zunaj bolnišnice, npr. v domovih starejših občanov, primanjkovalo je zdravstvenega osebja, povečala se je poraba antibiotikov, pogosto neupravičeno. Predpisujemo antibiotike, ob tem pogosto pomagamo bolniku, lahko pa mu tudi škodimo, ko pridobi večkratno odporne bakterije. Pozdravljena osnovna okužba lahko privede do razvoja še hujše sekundarne okužbe, ki je včasih neozdravljiva. Posledice so se pokazale že med epidemijo in so vidne še zdaj – razvoj in širjenje večkratno odpornih bakterij, ki so sprva predstavljale problem v bolnišnicah, kasneje pa tudi v domovih starejših občanov in celo v domačem okolju. Zato izbira glavne teme letošnjega simpozija ni bila težka.

V preteklih 26 letih smo se dotaknili številnih aktualnih tem z ožjega in širšega področja infektologije in verjamem, da bodo tudi letošnja predavanja aktualna in zanimiva za vse zdravnike in študente medicine pa tudi za druge zdravstvene delavce, da bodo zbornik vzeli v roke tudi tisti, ki se srečanja ne bodo udeležili in jim bo zbornik v pomoč pri vsakdanjem delu.

Ob tej priložnosti bi se rada zahvalila vsem sodelavcem, ki so pomagali pri organizaciji simpozija, vsem predavateljem za pisne prispevke in predavanja. Zahvaliti pa se moram tudi vsem, ki so prepoznali pomen letošnje teme srečanja in nas denarno podprli, da smo srečanje lahko izpeljali.

V imenu uredniškega odbora

Božena Kotnik Kevorkijan



**MIKROBNA ODPORNOST KOT GLOBALNI PRIMER,  
»ENO ZDRAVJE«**  
**ANTIMICROBICAL RESISTANCE AS GLOBAL PROBLEM,  
»ONE HEALTH«**

Bojana Beović

**IZVLEČEK**

Pojem »eno zdravje« izhaja iz 19. stoletja, ko so ugotovili povezanost zdravja živali in ljudi in se zavzemali za eno medicino. V zadnjem času se načelo »eno zdravje« pogosteje uporablja v zvezi z mikrobno odpornostjo. Globalno breme mikrobne odpornosti so v letu 2019 ocenili na 1,27 milijona smrti, ki jih lahko neposredno pripišemo mikrobni odpornosti. Največ smrti zaradi mikrobne odpornosti je posledica okužbe z bakterijo *Staphylococcus aureus*, odporno proti meticilinu (methycillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), sledi večkratno odporni bacil tuberkuloze in različne po Gramu negativne bakterije. Geografsko ima največje breme odpornosti zahodna Subsaharska Afrika, veliko breme ima tudi vzhodna Evropa. Podobna evropska raziskava je pokazala, da naj bi leta 2020 v Evropski uniji umrlo 35.813 ljudi, kar je precej več kot leta 2015, ko naj bi po ocenah umrlo 25.000 ljudi. Poraba antibiotikov v veterini je v nekaterih državah zelo velika, saj jih še vedno uporabljajo kot pospeševalce rasti. Antibiotiki se uporabljajo tudi v poljedelstvu. V državah s slabo sanitacijo in velikim deležem odpornih bakterij opažajo prisotnost odpornih bakterij v okolju. Med bakterijami, ki so odpornost pridobile pri živalih in lahko povzročajo okužbe pri človeku, omenjajo zlasti salmonеле, enterobakterije, ki so odporne proti tretji generaciji cefalosporinov ali kolistinu in proti vankomicinu odporne enterokoke. Priporočila Svetovne zdravstvene organizacije in Evropskega sveta posebej izpostavljajo ukrepe, ki so namenjeni obvladovanju mikrobne odpornosti v vseh okoljih.

**Ključne besede:** mikrobna odpornost, antibiotiki, humana medicina, veterina, okolje, eno zdravje.

## ABSTRACT

The concept of „one health“ comes from the 19th century, when they discovered the connection between animal and human health and advocated for one medicine. Recently, the „one health“ principle has been used more frequently in relation to antimicrobial resistance. The global burden of antimicrobial resistance was estimated at 1.27 million deaths directly attributable to antimicrobial resistance in 2019. Most deaths due to microbial resistance are caused by infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), followed by multi-resistant tuberculosis bacillus and various Gram-negative bacteria. Geographically, Western Sub-Saharan Africa bears the greatest burden of resistance, and Eastern Europe also bears a large burden. A similar European survey found that 35,813 people are expected to die in the European Union in 2020, which is significantly more than in 2015, when an estimated 25,000 people died. The consumption of antibiotics in veterinary medicine is very high in some countries, as they are still used as growth promoters. Antibiotics are also used in agriculture. In countries with poor sanitation and a large proportion of resistant bacteria in human medicine, the presence of resistant bacteria in the environment is observed. Among the bacteria that have acquired resistance in animals and can cause infections in humans, salmonella, enterobacteria that are resistant to third generation cephalosporins or colistin and vancomycin-resistant enterococci are mentioned in particular. The recommendations of the World Health Organization and the European Council specifically highlight measures aimed at managing microbial resistance in all environments.

**Key words:** antimicrobial resistance, antibiotics, human medicine, veterinarian medicine, environment, one health

## UVOD

Mikrobna odpornost ostaja pomemben javnozdravstveni problem. Kljub temu, da naperi za njeno zajezeitev vsaj v nekaterih evropskih državah kažejo na izboljšanje(1), je zlasti zaradi nedavne pandemije marsikje zaradi nezmožnosti poskrbeti za ukrepe preprečevanja okužb in smotrno rabo antibiotikov in ob enem številne bolnike s covidom-19 prišlo do pospešenega širjenja odpornih bakterij. Žal se je to nedavno zgodilo tudi v Sloveniji (ustna komunikacija, dr. Helena Ribič). Mikroorganizmi so sicer prilagojeni na določeno okolje ali gostitelja, kar pa ne pomeni, da niso sposobni širjenja med gostitelji, iz gostitelja v okolje in obratno, še zlasti ob genetskih spremembah, ki se dogajajo neprestano. Dolgo že poznamo zoonoze, bolezni, ki se iz živalskega sveta prenesejo na človeka. Nedavno smo bili priča tragediji, ki jo je človeštvu povzročil virus iz živalskega sveta. Mikroorganizmi, ki močno

poseljujejo človeka, živali in okolje, so prav tako sposobni prehajanja med različnimi vrstami gostiteljev in okoljem, kar postane še posebej pomembno, kadar pridobijo večjo virulenco ali mehanizme mikrobne odpornosti. Pristop »Eno zdravje« (One Health) izvira iz 19. stoletja, ko je Rudolf Virchow vpeljal izraz zoonoze in s tem opisal razmerje med zdravjem živali in ljudi. Sledili so mu drugi avtorji, ki so poudarili, da je medicina ena. Leta 2004 so na kongresu Združenja za ohranitev divjih živalih prejeli tako imenovana Manhattanska načela za obvladovanje nalezljivih bolezni in vzdrževanje ravnotežja v ekosistemi (2). Načela poudarjajo povezanost zdravja ljudi in živali in pomen ekosistemov za ohranjanje zdravja. V zadnjem času se načelo »eno zdravje« pogosteje uporablja v zvezi z mikrobno odpornostjo. V preglednem prispevku so na kratko opisane globalne razmere na področju mikrobne odpornosti pri človeku, pri živalih in v okolju.

### **BREME OKUŽB Z ODPORNIMI BAKTERIJAMI V SVETU**

Nedavno sta bili objavljeni dve pomembni analizi bremena mikrobne odpornosti na mednarodni ravni. Evropska raziskava je že tretja po vrsti, izvedla jo je skupina strokovnjakov pri ECDC.

Po oceni globalne raziskave, prav tako objavljene leta 2022 na podlagi podatkov iz 2019, je mikrobna odpornost glavni vzrok smrti pri 1,27 milijona ljudi. Breme je največje v zahodnem delu podsaharske Afrike (27,3 na 100.000 prebivalcev), sledijo drugi deli Afrike in južna Azija, zelo podobna je situacija v vzhodni Evropi (19,9 ljudi na 100.000 prebivalcev), medtem ko v zahodni Evropi umre 11,7 ljudi. Največ ljudi umre zaradi okužb dihal, sledijo okužbe krvi in znotrajtrebušne okužbe. Med bakterijami je najpogostejši vzrok smrti zaradi mikrobne odpornosti *Staphylococcus aureus*, odporen proti meticilinu, sledijo večkratno odporna tuberkuloza, *Escherichia coli*, odporna proti tretji generaciji cefalosporinov, proti karbapenemom odporni *Acinetobacter baumannii*, *E. coli*, odporna proti fluorokinolonom in *Klebsiella pneumoniae*, odporna proti karbapenemom (3).

Prva evropska raziskava o bremenu mikrobne odpornosti je bila objavljena leta 2009 na osnovi podatkov iz leta 2007. Takrat je bilo ocenjeno, da je mikrobna odpornost v Evropski uniji povzročila letno 25.000 smrti. Druga analiza je bila opravljena na podlagi podatkov iz leta 2015, metodologija je bila bolj konzervativna od prve in je pokazala, da letno v Evropski uniji umre zaradi mikrobne odpornosti 33.000 ljudi. Zadnja analiza je bila narejena po letih od 2016 do 2020, v tem času je v Evropski uniji zaradi mikrobne odpornosti umrlo največ ljudi leta 2019, takrat je bilo število ocenjeno na 38.710 umrlih, leta 2020 je bila ocena 35.813 umrlih ljudi. Največ smrti zaradi velike pogostosti okužb povzroča *E. coli*, odporna proti tretji generaciji cefalosporinov, sledi MRSA,

nato *K. pneumoniae*, odporna proti tretji generaciji cefalosporinov, in nato *K. pneumoniae*, odporna proti karbapenemom. Najbolj se je poleg smrti zaradi enterokokov, odpornih proti vankomicinu, povečalo breme zaradi odpornosti proti karbapenemom pri *K. pneumoniae* in *A. baumannii* (4).

Svetovna zdravstvena organizacija je nedavno objavila osvežen seznam odpornih mikroorganizmov, ki so najbolj zaskrbljujoči. Na prvo mesto so postavili večkratno odporni bacil tuberkuloze. Med tiste s kritično prioriteto spadajo proti karbapenemom odporni po Gramu negativni mikroorganizmi: enterobakterije, *A. baumannii* in *P. aeruginosa*. Okužbe s temi bakterijami imajo več kot 40 % smrtnost, obenem pa zelo omejene možnosti zdravljenja. Sledita dve po Gramu pozitivni bakteriji, MRSA in *E. faecium*, odporen proti vankomicinu. Opozarjajo tudi na mikrobno odpornost pri drugih zelo razširjenih mikroorganizmih: proti fluorokinolonom odporni *Campylobacter jejuni* in *Salmonella species*, proti klaritromicinu odporni *Helicobacter pylori* in proti fluorokinolonom in tretji generaciji cefalosporinov odporna *Neisseria gonorrhoeae* (5).

## ANTIBIOTIKI V HUMANI IN VETERINARSKI MEDICINI

Antibiotiki se v humani medicini uporabljajo za zdravljenje ali profilakso pri posameznikih, pri živalih spremljevalcih je uporaba podobna, pri rejnih živalih pa se poleg zdravljenja okužb srečujemo z drugačnimi pristopi. Eden od njih je metafilaksa, široka uporaba antibiotikov v profilaktične namene pri vsej čredi, drugi način pa je dolgotrajna uporaba majhnih odmerkov z namenom spodbujanja rasti živali. Slednji način je še posebej nevaren za razvoj mikrobne odpornosti, zato je v razvitem svetu prepovedan. Antibiotike za spodbujanje rasti bi morali nadomestiti boljši življenjski pogoji živali in večja higiena. Žal je opisana neupravičena uporaba metafilakse prav z namenom spodbujanja rasti (6).

Nekateri antibiotiki se pogosto uporabljajo tako pri človeku kot pri živalih. Tako za človeka kot za živali so terapevtsko zelo pomembni cefalosporini višjih generacij, pri živalih se uporablja ceftiofur. Prav tako so za vse zelo pomembni in široko uporabljani fluorokinoloni in kolistin. Vankomicinu je soroden živalski antibiotik avoparcin, ki so ga široko uporabljali za spodbujanje rasti pri živalih. Tako pri živalih kot pri ljudeh se uporablja kolistin (6). V lanskem letu je Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency, EMA) opredelila antibiotike, ki naj se zaradi njihove učinkovitosti proti odpornim mikroorganizmom, potenciala, da vplivajo na razvoj in širjenje odpornosti in manjšo pomembnost pri zdravljenju okužb živali, uporabljajo samo pri ljudeh (7).

Antibiotiki se ne uporabljajo samo pri rejnih živalih, ponekod jih na široko uporabljajo pri čebelah, za zdravljenje rastlinskih boleznih, na primer »ožiga«, ki



ga povzročča *Erwinia amylovora* pri hruškah in jablanah. Protiglivna zdravila se pogosto uporabljajo pri pridelavi žit (6).

Problemi mikrobne odpornosti v humani medicini, ki izvirajo iz rabe antibiotikov pri živalih

Odporne bakterije se lahko z živali na človeka prenesejo preko hrane. Opisan je prenos večkratno odpornih salmonel s perutnino, proti cefalosporinom odporne *E. coli* s teletino, proti karbapenemom odporne *E. coli* s svinjskim mesom. Proti karbapenemom odporne bakterije, kot je *P. aeruginosa* ali *Stenotrophomonas maltophilia*, se lahko prenese s pomočjo uživanja rib. Prenašajo se tudi nepatogene bakterije, ki jih težko zaznamo, lahko pa zaradi prenosa genov predstavljajo rezervoar za mikrobno odpornost. Bakterije se lahko prenašajo tudi ob neposrednem stiku v kmetijstvu, najbolj znan je prenos z živino povezanega MRSA (livestock-associated MRSA, LA-MRSA). Pomemben rezervoar odpornih bakterij predstavlja okolje, pomembna je onesnaženost okolja s težkimi kovinami, ki lahko vplivajo na odpornost bakterij, odporne bakterije se v okolje prenesejo iz drugih rezervoarjev, kot so bolnišnice, ali iz splošnih komunalnih odplak (8). Slednje je posebej pomembno v okoljih s slabo sanitacijo. Na to kaže koloniziranost z večkratno odpornimi enterobakterijami pri potnikih, ki so se vrnil iz takih okolij (2). Uporaba cefalosporinov višjih generacij pri živalih, posebej v valilnicah perutnine, je pomembna za razvoj odpornosti proti cefalosporinom pri salmonelah. Okužbe z odporno bakterijo *Salmonella Heidelberg* pri človeku so povezane z uživanjem perutninskega mesa (2). Več držav se zavzema za prostovoljno prenehanje te uporabe, tudi pri nas perutninska industrija oglašča meso živali, vzrejenih brez antibiotikov (9). Z rabo antibiotikov pri živalih je povezana tudi odpornost proti fluorokinolonom (2, 6) in še posebej pri bakteriji *Campylobacter jejuni*, ki je najbolj razširjen bakterijski povzročitelj okužb prebavil pri nas. V Sloveniji je bilo proti fluorokinolonom po podatkih iz leta 2013 odpornih 64 % izolatov te bakterije iz blata (10). Velik problem predstavlja odpornost proti tretji generaciji cefalosporinov pri *E. coli*, ki je pogost komenzal, patogen in tudi donor genov za odpornost tako pri živalih kot pri človeku. Okužbe z *E. coli*, odporne proti tretji generaciji cefalosporinov, navadno gre za betalaktamaze razširjenega spektra (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) se lahko prenašajo z živali na človeka, čeprav ni dobro raziskano, kolikšen delež problema *E. coli* ESBL izvira iz živalskega rezervoarja (6).

Kolistin in drugi polimiksini se na široko uporabljajo pri živalih tudi za pospeševanje rasti, v humani medicini pa so postali pomembni z razvojem mikrobne odpornosti in posledično okužbami z bakterijami, ki so odporne proti vsem drugim antibiotikom. Odpornost proti kolistinu je bila sprva vezana na kromosome in redka, leta 2015 pa je bila prvič opisana plazmidna odpornost, za katero je odgovoren gen *mcr-1*. Plazmid je živalskega izvora

in se je hitro razširil po vsem svetu. V osrednjeslovenski regiji je bil v nedavni raziskavi najden en tak izolat (11). Kljub predlogu Slovenije EMA v seznam antibiotikov, ki naj se uporabljajo samo v humani medicini, kolistina ni uvrstila, čeprav je njegova poraba v državah z majhno porabo antibiotikov v veterini zanemarljiva.

Glikopeptidnim antibiotikom, ki so v humani medicini pomembni za zdravljenje okužb s po Gramu pozitivnimi bakterijami, je podoben avoparcin, ki se je prav tako na široko uporabljal za pospeševanje rasti živali (6).

Mikroorganizmi se lahko prenašajo s človeka na živali spremljevalke in obratno. Z živali na človeka se prenašata predvsem *Staphylococcus intermedius* in *Pasteurella multocida*, s človeka na živali pa se lahko prenaša MRSA (12).

## **PORABA ANTIBIOTIKOV V VETERINI**

Evropska agencija za zdravila od 2011 z ustanovitvijo European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) spremlja prodajo protimikrobnih zdravil v veterini v državah Evropske unije. Prodajo merijo v miligramih na populacijsko korekcijsko enoto (population correction unit). PCU je zmnožek števila živali določene vrste v državi in njihove idealne teže, pri ribah računajo dejansko težo. Na ta način merijo samo porabo pri rejnih živalih. Evropske države se pri prodaji in s tem z veliko verjetnostjo porabi antibiotikov pri rejnih živalih zelo razlikujejo. Po podatkih za leto 2021 največ antibiotikov, 296 mg/PCU, prodajo za potrebe rejnih živali na Cipru, a je število živali majhno. S 173 mg/PCU in 175 mg/PCU sledita Italija in Poljska, ki sta veliki pridelovalki hrane. Med najbolj skromne porabnike spadajo Norveška z 2,5 mg/PCU in Švedska z 11 mg/PCU. Slovenija je z 31 mg/PCU med skromnimi porabniki. V Evropski uniji v celoti in tudi v večini držav je v času merjenja prodaje prišlo do zmanjšanja, v Evropski uniji kot celoti skoraj za polovico (13).

## **UKREPI ZA OBVLADOVANJE MIKROBNE ODPORNOSTI**

Leta 2016 je bil pripravljen Akcijski načrt Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), ki posebej poudarja pomen izboljšanja predpisovanja antibiotikov pri človeku in pri živalih in izboljšanje higienskih razmer (14). Junija 2023 je Evropski svet sprejel načrt o okrepitvi ukrepov EU v boju proti antimikrobni odpornosti v okviru pristopa „eno zdravje“. Priporočila navajajo pomen izvrševanja in posodabljanja nacionalnih akcijskih načrtov, ki morajo vključevati tako kmetijske politike kot skrb za okolje. Potrebno je spremljanje porabe protimikrobnih zdravil in mikrobne odpornosti v vseh sektorjih. Poleg preprečevanja in obvladovanja okužb pri človeku je treba sprejeti ukrepe za izboljšanje zdravja in dobrobiti živali za proizvodnjo živil, da se zmanjšata pojavljanje in širjenje nalezljivih

bolezni v živaloreji ter posledično potreba po uporabi antibiotikov. Prav tako priporočila navajajo pomen izobraževanja laične javnosti in strokovnjakov na področjih humane medicine, veterine in okolja (15).

### SKLEP

Mikrobna odpornost se pojavlja pri mikroorganizmih v okolju, pri živalih in pri človeku. Številni mikroorganizmi so sposobni prehajanja med živalskimi vrstami in iz okolja na človeka. Najpogosteje gre za mikroorganizme, ki poseljujejo prebavila in povzročajo okužbe prebavil in drugih organov. Zato lahko mikrobno odpornost obvladamo in upočasnimo njen razvoj samo z nadzorovano rabo antibiotikov v vseh okoljih, pri človeku, pri živalih in rastlinah. Poleg tega je treba poskrbeti, da se antibiotiki ne nahajajo v okolju in da v okolje s komunalnimi odpadki in odplakami ne prehajajo odporne bakterije. Tako SZO kot Evropska komisija v svojih načrtih za obvladovanje mikrobne odpornosti navajata konkretne ukrepe, vprašanje pa je, kako sposobne in motivirane so jim slediti posamezne države.

### LITERATURA

1. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2022. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial%20resistance%20surveillance%20in%20Europe%202023%20-%202021%20data.pdf>
2. Velazquez-Meza ME, Galarde-López M, Carrillo-Quiróz B, et al. Antimicrobial resistance: One Health approach, *Vet World*. 2022; 15(3): 743–9.
3. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399: 629–55.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016–2020. Stockholm: ECDC; 2022. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria.pdf>
5. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017(WHO/EMP/IAU/2017.12). (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>
6. Colignon PJ, McEwen SA. One Health—Its importance in helping to better control antimicrobial resistance. *Trop Med Infect Dis*. 2019; 4: 1–21.
7. Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP). Advice on the designation of antimicrobials or groups of antimicrobials reserved for treatment of certain infections in humans - in relation to implementing measures under Article 37(5) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products. Amsterdam: EMA; 2022. Dosegljivo na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/advice-designation-antimicrobials-groups-antimicrobials-reserved-treatment-certain-infections-humans/6-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/advice-designation-antimicrobials-groups-antimicrobials-reserved-treatment-certain-infections-humans/6-veterinary-medicinal-products_en.pdf)

8. Despotovic M, de Nies L, Bhanu Busi S, et al. Reservoirs of antimicrobial resistance in the context of One Health. *Curr Opin Microbiol.* 2023; 73: 102291. Dosegljivo na: C:\Users\infek86\OneDrive\Dokumenti\Bedjanič 2019\Bedjanič\_23\Reservoirs of antimicrobial resistance in the context of One Health - PMC.mhtml
9. [www.siol.net/trendi/zdravo-zivljenje/odslej-na-voljo-tudi-meso-ki-je-potrjeno-rejeno-brez-antibiotikov-577138](http://www.siol.net/trendi/zdravo-zivljenje/odslej-na-voljo-tudi-meso-ki-je-potrjeno-rejeno-brez-antibiotikov-577138)
10. Grmek Košnik I, Berce I, Trkov M, et al. Okužbe z večkratno odpornim kampilobaktrrom v Sloveniji. *Med Razgl.* 2015; 54 Suppl 2: 195–201.
11. Germ J. Pojavnost odpornosti proti kolistinu in molekularna opredelitev proti kolistinu odpornih po Gramu negativnih bacilov v osrednjeslovenski regiji [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2023.
12. Jin M, Osman Ma, Green BA, et al. Evidence for the transmission of antimicrobial resistant bacteria between humans and companion animals: A scoping review. *One Health.* 2023; 100593.
13. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2022. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2021. (EMA/795956/2022). Dosegljivo na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2021-trends-2010-2021-twelfth-esvac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2021-trends-2010-2021-twelfth-esvac_en.pdf)
14. World Health Organisation. Global action plan on antimicrobial resistance. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
15. Priporočilo Sveta o okrepitvi ukrepov EU v boju proti antimikrobični odpornosti v okviru pristopa „eno zdravje“. Uradni list Evropske Unije 2023; C 220: 1–20. Dosegljivo na: [https://health.ec.europa.eu/publications/council-recommendation-stepping-eu-actions-combat-antimicrobial-resistance-one-health-approach\\_en](https://health.ec.europa.eu/publications/council-recommendation-stepping-eu-actions-combat-antimicrobial-resistance-one-health-approach_en)

# VEČKRATNO ODPORNE BAKTERIJE

## MULTIDRUG RESISTANT BACTERIA

Božena Kotnik Kevorkijan, Maja Zamuda, Sandra Kolar

### POVZETEK

V prispevku so navedene odporne bakterije, ki so vse pogostejši povzročitelji okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo: proti meticilinu odporen zlati stafilokok (MRSA), proti vankomicinu odporen enterokok (VRE), enterobakterije, ki izločajo  $\beta$ -laktamaze z razširjenim spektrom (ESBL bakterije), bakterije, ki so odporne proti karbapenemom (CR), bakterije, ki izločajo karbapenemaze (CP), po gramu negativni bacili (MDR), ob njih obravnavamo tudi *Clostridioides difficile*. Opisali smo dejavnike tveganja za pridobitev in širjenje teh bakterij, izvor okužb, preprečevanje njihovega prenosa in preprečevanje okužb, povzročenih s temi bakterijami, ter trajanje nosilstva teh bakterij.

**Gljučne besede:** odpornost, bakterije, okužbe, preprečevanje, kolonizacija, dejavniki tveganja.

### ABSTRACT

In this paper, we have described resistant bacteria, which are increasingly common causes of healthcare-associated infections: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *enterococcus* (VRE), enterobacteria that produce extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL bacteria), bacteria that are resistant to carbapenems (CR), bacteria that produce carbapenemases (CP), gram-negative bacilli (MDR), we have also considered *Clostridioides difficile*. We have described risk factors for acquiring and spreading these bacteria, the origin of infections, the prevention of their transmission, and the prevention of diseases caused by these bacteria.

**Key words:** resistance, bacteria, infection, control measures, colonization, risk factors.

### UVOD

Večkratno odporni mikroorganizmi (VOM) predstavljajo vse večji problem in so pogosti povzročitelji okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo (OPZ), predvsem bolnišničnih okužb (BO), lahko pa tudi okužb v zunajbolnišničnem okolju. BO predstavljajo 50 % zapletov zdravljenja v bolnišnici in veliko finančno breme ter velik zdravstveni problem (1).

BO povzročajo tako običajni mikroorganizmi, predvsem bakterije, ki so del človeške mikrobiote, lahko pa so tudi del bolnišnične mikrobiote, kot tudi mikroorganizmi, ki so pogosto večkratno odporni proti antibiotikom in predstavljajo problem za zdravljenje. BO se prenesejo z bolnika na bolnika neposredno ali posredno, z bolnika na osebo in z osebo na bolnike. BO se lahko vnesejo tudi iz zunanjega okolja z obiskovalci, predmeti in s hrano, ali pa se prenašajo v bolnišničnem okolju z vodo (legionela), po zraku (aspergillus), preko kontaminiranih površin, z rokami, medicinskimi inštrumenti in pripomočki za nego. Izvor BO so lahko bolniki, zdravstveni delavci ali obiskovalci, ki so lahko povsem zdravi, bolni, ali pa so zdravi brezsimptomni nosilci mikroorganizmov.

Med VOM so pomembne predvsem večkratno odporne bakterije (VOB), ki so pogosto povzročiteljice bolnišničnih okužb, ki jih težko zdravimo, ali pa jih sploh ne moremo pozdraviti, saj kljub znanemu povzročitelju nimamo antibiotika, s katerim bi jih lahko pozdravili. VOB se z bolnikom prenesejo iz bolnišnice v bolnišnico, v domove starejših občanov in v druge socialnovarstvene zavode, v druge ustanove, ki izvajajo zdravstveno dejavnost, in v domače okolje. V teh okoljih se širijo naprej v okolico in na druge bolnike ali stanovalce, ter se z njimi ponovno prenesejo v bolnišnice. Zaradi težavnega zdravljenja okužb, ki jih povzročajo, je zelo pomembno te mikroorganizme prepoznati, preprečevati njihovo širjenje ter poznati načine, kako to širjenje preprečiti.

### VEČKRATNO ODPORNE BAKTERIJE

Obstaja več definicij, kaj so VOB, vedno govorimo o pridobljeni odpornosti. Kot VOB se pojmuje bakterije, ki so odporne proti antibiotikom iz več skupin, običajno proti vsaj trem različnim skupinam antibiotikov. K tem VOB običajno štejemo tudi toksigeni *Clostridioides difficile* (prej *Clostridium difficile*, CD), ki sicer ni večkratno odporna bakterija, po načinu prenosa, ukrepov za preprečevanje in zaradi povzročanja OPZ in predvsem BO pa ga obravnavamo skupaj z ostalimi VOB (2). Navedene so VOB, ki jih najpogosteje srečamo, in njihove kratice: proti meticilinu odporen zlati stafilokok (MRSA), proti vankomicinu odporen enterokok (VRE), enterobakterije, ki izločajo  $\beta$ -laktamaze z razširjenim spektrom (ESBL bakterije), bakterije, ki so odporne proti karbapenemom (CR), bakterije, ki izločajo karbapenemaze (CP) (3).

Razen pojma VOB se pojavljata še pojma razširjena večkratna odpornost (odpornost proti vsem razpoložljivim antibiotikom) in absolutna odpornost (»pan resistance«), odpornost proti vsem obstoječim protimikrobnim učinkovinam (4).

V zadnjih letih, ko smo vse moči vložili v obravnavo in zdravljenje bolnikov s covid okužbami in smo pogosto uporabljali karbapenemske antibiotike, so se pojavljale in močno razširile predvsem bakterije, ki so odporne proti karbapenemom in večini betalaktamskih antibiotikov, prenašajo pa se enako kot ESBL bakterije. Oznake, ki jih najpogosteje srečujemo in povzročajo nekaterim zdravstvenim delavcem veliko težav, so (3):

CRE – proti karbapenemom odporne enterobakterije

CRE – CPE -proti karbapenemom odporne enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze

CRPs – *Pseudomonas aeruginosa*, odporen proti karbapenemom in drugim betalaktamskim antibiotikom

CRPs-CP – CRPs, ki izloča karbapenemazo

CRAb – *Acinetobacter baumannii*, odporen proti karbapenemom

CRAb-CP – CRAb, ki izloča karbapenemazo

VOB povzročajo enake klinične slike kot istovrstne bakterije z običajno občutljivostjo na antibiotike, problem nastopi ob zdravljenju okužbe, ko moramo izbrati antibiotik. Nekatero VOB so odporne proti vsem poznanim antibiotikom in se pojavljajo tudi v našem okolju. Veliko bolj pogosto kot okužbe srečamo kolonizacijo z VOB, to je nosilstvo na koži in sluznicah brez znakov okužbe. Je pa kolonizacija zelo pomembna, saj običajno okužbi predhodi krajša ali daljša kolonizacija, najbolj je to značilno in raziskano za MRSA (5, 6).

Evropski center za nadzor in preprečevanje bolezni (ECDC) sledi invazivne izolate VOB in njihovo odpornost proti antibiotikom v primarno sterilnih kužninah (hemokulturah) v okviru evropske mreže za nadzor odpornosti proti antibiotikom (EARS-Net) (7). Po zadnjih objavljenih podatkih za leto 2021 je Slovenija v povprečju evropskih držav. Leta 2021 so bile v Evropi najpogostejše VOB *E. coli* (39,4 %), *S. aureus* (22,1 %), *K. pneumoniae* (11,9 %), *E. faecalis* (8,8 %), *E. faecium* (6,2 %), *P. aeruginosa* (6,1 %), *Acinetobacter* spp (3,0 %). in *S. pneumoniae* (2,5 %) (8).

ECDC koordinira tudi spremljanje okužb, ki jih povzroča CD (7).

## DEJAVNIKI TVEGANJA

VOB lahko pridobijo vsi ljudje, ne samo bolniki v bolnišnici, so pa prenosilci v bolnišnicah najpogostejši. VOB lahko pridobijo povsem zdravi ljudje izven bolnišnic. Posebej izpostavljeni so ljudje, ki živijo ali na območjih z visoko prevalenco VOB ali tja potujejo, poklicno izpostavljeni ljudje, predvsem zdravstveni delavci, veterinarji in kmetje ter ljudje z veliko pridruženimi boleznimi. Ti nosilci VOB širijo VOB med ljudmi, saj so na videz zdravi in se nosilstva ne zavedajo. Najpogosteje širijo VOB znotraj družin, znotraj gospodinjstva. Ti nosilci ob sprejemu v bolnišnico niso prepoznani kot bolniki z večjim tveganjem in ne zapadejo testiranju na VOB ob sprejemu. Ne prihajajo iz skupin z večjim tveganjem. Kot nosilci VOB pa lahko razvijejo tudi okužbe (6).

Za vse VOB v bolnišnicah so dejavniki tveganja dolga hospitalizacija, visoka starost, bivanje v negovalnih ustanovah, pridružene težke osnovne bolezni, premeščanje med ustanovami, bivanje v bolnišnici v tujini, kjer je velika prevalenca VOB, operativni posegi v trebuhu, presaditve organov, izpostavljenost invazivnim posegom, vstavljeni različni žilni katetri, antibiotično zdravljenje, potovanje po državah, kjer je visoka prevalenca VOB med prebivalstvom (9, 10).

Večje tveganje za pridobitev VOB predstavlja tudi bivanje v ustanovah za dolgotrajno oskrbo tako za MRSA kot za odporne gramnegativne bakterije in *C. difficile*. Prepoznani dejavniki tveganja so visoka starost, moški spol, demenca, sladkorna bolezen, rakasta obolenja, kronične rane, odvisnost od tuje pomoči, uporaba medicinskih pripomočkov, predhodno zdravljenje z antibiotiki, predhodna hospitalizacija in kolonizacija z VOB v preteklosti (11).

## IZVOR OKUŽB

Okužbam običajno predhodi kolonizacija, zlasti je to značilno za MRSA, velja pa tudi za druge VOB (5, 6). MRSA pogosto kolonizira kožo in zgornja dihala, VRE in enterobakterije pa gastrointestinalni trakt tudi pri zdravih ljudeh. Vse našteje VOB se prenašajo kontaktno, izjemoma preko zraka (npr. ob stesanju umazanega perila pri postiljanju). Vstopna mesta za mikroorganizme so običajno ob začasnih ali trajnih vsadkih in pristopih v telo, kot so znotrajžilni pristopi, endotrahealni tubusi, urinski katetri, drenaža kirurških ran (12).

Pomembna pa je tudi kontaminacija okolja, če čiščenje in razkuževanje prostorov nista ustrezno izvedeni. Nekatere VOB preživijo ob ugodnih pogojih (temperatura in vlaga) v okolju zelo dolgo. Na neočiščenih površinah preživijo bakterije zelo dolgo, gramnegativne bakterije dlje kot grampozitivne, preživetje ni odvisno od odpornosti proti antibiotikom. Na površinah preživijo (13):



Stafilokoki in streptokoki nekaj dni do 7 mesecev, *E. coli* 1,5 ure – 16 mesecev, *Klebsiella* spp. 2 uri pa tudi več kot 30 mesecev, enterokoki 5 dni – 4 mesece (celo do 30 mesecev), *Pseudomonas aeruginosa* 6 ur – 16 mesecev na vlažni površini, na suhi površini do 5 tednov, *Acinetobacter baumannii* 3 dni – 5 mesecev, v biofilmu 36 dni, *Cl. difficile* vegetativne oblike 15 minut, spore 5 mesecev, *Mycobacterium tuberculosis* 1 dan – 4 mesece.

VOB preživijo tudi na tkaninah dalj časa (do 7 dni), vse VOB najdlje na bombažnih brisačah, bombažnih rjuhah, manj na poliestrskih rjuhah (14). Vsaj nekaj dni preživijo vse bakterije na površinah iz različnih materialov, posebej so testirali steklo, nerjaveče jeklo, polivinil klorid in aluminij. Na teh površinah najdlje preživijo *A. baumannii* in *E. faecium* (15). Kontaminacija bolnikove okolice zavisi od števila mest, kjer je bolnik koloniziran, zasedenosti bolniških sob, čiščenja bolniških prostorov in opreme, uporabe pripomočkov za enkratno uporabo. Ne smemo pozabiti na opremo sobe, npr. zavese, milo (2).

Znatno delež prispevajo popotniki po povratku iz tropskih krajev, predvsem iz Azije, Afrike in Latinske Amerike, a to nosilstvo običajno izzveni v treh mesecih. Španski avtorji so spremljali nosilce gramnegativnih bacilov *K. pneumoniae* ESBL, non-*E. coli* *Enterobacteriaceae*, non-*K. pneumoniae* *Enterobacteriaceae* CP in *P. aeruginosa* MDR (večkratno odporen *Pseudomonas aeruginosa*). Rezultati so pokazali, da so nosilci *K. pneumoniae* ESBL, non-*E. coli* *Enterobacteriaceae*, *K. pneumoniae* CP OXA-48 in *P. aeruginosa* MDR v 20 % nosilci teh bakterij še po 2,5–3 letih spremljanja, nekoliko variira nosilstvo glede na podtipe posameznih VOB (16).

Raziskave so pokazale, da je veliko VOB, zlasti ESBL bakterij, v odpadnih vodah, ne samo v nerazvitem svetu, ampak tudi v najbolj razvitih državah z dobro komunalno ureditvijo, in lahko odpadne vode predstavljajo izvor okužb med prebivalstvom (17).

Drugi pomemben način pridobivanja VOB oz. ustvarjanja VOB pa je neustrezna raba antibiotikov. Neustrezna in prepogosta uporaba antibiotikov v humani in veterinarski medicini ustvarja selekcijski pritisk. Velika poraba antibiotikov v prehranski verigi, prisotnost antibiotikov v odpadnih vodah in onesnaženje narave prispevajo k razvoju in veliki razširjenosti VOB, kar je bolj natančno opisano v posebnem prispevku (18).

## **PREPREČEVANJE PRENOSA VOB IN OKUŽB, POVZROČENIH Z VOB**

Ukrepi za preprečevanje BO so splošni, veljajo za vse vrste BO, ter specifični, ki veljajo za posamezne vrste BO, npr. okužbe kirurške rane, in tudi za posamezne povzročitelje BO, npr. MRSA, CD. Osnovni ukrepi, ki veljajo za vse bolnišnice, so: dober bivalni standard in opremljenost bolnišnice, dovolj

velike in prostorne čakalnice, sobe z malo bolniki in z zadostno razdaljo med posteljami in z možnostjo prezračevanja, negovalni pripomočki in oprema za enkratno uporabo, pravilno odstranjevanje ostrih predmetov, dovolj zdravstvenega osebja, ki je strokovno usposobljeno, dosledno ločevanje čistih in nečistih poti, oskrba s pitno vodo, sodobno organizirana prehrana, ustrezne in dovolj številne sanitarije, dobra oskrba s perilom za enkratno in večkratno uporabo, pravilna uporaba zaščitnih sredstev (rokavice, halje, maske ...), ustrezna služba za sterilizacijo, ustrezno čiščenje prostorov in opreme, zaščita zdravstvenih delavcev (cepljenje, začasna odstranitev bolnih), nadzor nad porabo antibiotikov, organiziran nadzor in spremljanje BO. Eden od ključnih ukrepov preprečevanja BO pa je dosledno izvajanje higijene rok, ki je v Sloveniji od leta 2006 uvedeno kot kazalnik kakovosti za slovenske bolnišnice (19). Pomemben ukrep sta tudi epidemiološko sledenje BO in dobra organizacija ekipe za obvladovanje in preprečevanje BO (20, 21). Zelo pomembni so tudi izolacijski ukrepi, ki se razlikujejo glede na način prenosa okužb (kontaktna, kapljična, aerogena izolacija). Večina splošnih ukrepov je hkrati namenjena zaščiti bolnikov in zdravstvenih delavcev. Zaradi možnosti dolgega preživetja bakterij na površinah je izjemno pomembno izvajati ukrepe za preprečevanje širjenja VOB. Prenos z neposrednim ali posrednim stikom skušamo preprečiti z izvajanjem ukrepov kontaktne izolacije. Prav tako pomembna je nadzorovana raba antibiotikov v bolnišnicah, v vseh ustanovah pa je treba skrbeti za higieno okolice (22).

Da bi lahko preprečili širjenje VOB v bolnišnici, je treba prepoznati nosilce VOB, zato odvezemamo nadzorne kužnine – to je vzorce z mest na koži in sluznicah, kjer so najpogosteje prisotni in kolonizirajo organizem. Presejalna testiranja opravimo pri bolnikih z večjim tveganjem za kolonizacijo ali okužbo. Za MRSA so to brisi nosne in žrelne sluznice, brisi kože v kožnih gubah, ob prisotnosti ran ali umetnih pristopov v telo odvezemamo brise še s teh mest, včasih tudi vzorec urina in vzorec blata. Za gramnegativne bakterije velja, da kolonizirajo predvsem črevo, redkeje sečila, lahko pa tudi druge dele telesa, predvsem ob umetnih pristopih v telo (npr. ob tubusu pri intubiranih, ob dihalnih stomah ...), zato najpogosteje odvezemamo kot nadzorne kužnine vzorec blata, redkeje vzorec urina, po potrebi pa tudi brise z drugih delov telesa. Vedno odvezemamo tudi vzorce predhodno koloniziranih mest (23, 24).

Najbolj so se strokovnjaki ukvarjali z MRSA, saj je bil odporen zlati stafilokok prva prepoznana VOB. Epidemiološko niso pomembne samo okužbe, ampak tudi kolonizacija z MRSA, saj 30–60 % koloniziranih bolnikov razvije okužbo, zato so ukrepi za preprečevanje prenosa okužb enaki tako za nosilce kot za bolnike z okužbo, enako velja za zdravstvene delavce, če so kolonizirani z MRSA. Za razliko od drugih VOB je pri nosilcih možen postopek dekolonizacije, ko skušamo MRSA odstraniti s kože in sluznic s posebnimi postopki, ki lahko

vključujejo uporabo lokalnega antibiotika in včasih celo uporabo sistemskega antibiotika, lahko pa se izvedejo brez uporabe antibiotika (25).

Eden od ukrepov za preprečevanje in omejevanje širjenja VOB je vodenje registrov bolnikov z VOB. Sledenje bolnikov, koloniziranih z VOB, je pomemben del epidemiološkega sledenja VOB v bolnišnici, za nosilce VOB imamo v UKC Maribor posebne oznake v računalniškem sistemu Medis, ki ga uporabljamo v UKC Maribor. S pomočjo registrov prepoznamo nosilce VOB ob ponovnem sprejemu v bolnišnico, ko jih takoj izoliramo in odvezujemo nadzorne kužnine, prepoznano nosilstvo vpliva včasih tudi na uvedbo izkustvenega antibiotičnega zdravljenja.

V UKC Maribor vodimo registre bolnikov z VOB, vključeni so oboleli in kolonizirani bolniki. Prvi je bil uveden register bolnikov z MRSA leta 1998, ko smo se prvič srečali z večjim širjenjem MRSA znotraj bolnišnice. Glede na večje pojavljanje drugih VOB so bili postopno uvedeni še drugi registri, leta 2006 za CD, za ESBL bakterije prav tako leta 2006, za bakterije, odporne proti karbapenemom leta 2014 in za VRE leta 2015.

Zaradi kontaminacije površin v bolnikovi okolici in dolgega preživetja VOB na neočiščenih površinah je izredno pomembno pravilno in dovolj pogosto čiščenje prostorov in površin v bolnišnicah pa tudi v drugih ustanovah in v domačem okolju, da se ne kolonizirajo sobolniki, sostanovalci oz. svojci v domačem okolju. Namestitev v bolniško sobo, v kateri je bival bolnik z VOB, predstavlja tveganje za novega bolnika, če soba ni bila očiščena in razkužena (26). Poudariti je treba, da je čiščenje posebej pomembno v primeru CD. Spore najdemo povsod in so odporne na večino razkužil, zato ob običajnem režimu čiščenja in razkuževanja v bolnišnicah spor ne uničimo, moramo jih mehansko odstraniti z rok (umivanje) in s površin (27).

## **TRAJANJE NOSILSTVA VOB**

Bolnik, ki je nosilec VOB, je v bolnišnici izoliran, težave pa ima lahko tudi po odpustu iz bolnišnice. Bolnika z VOB je pogosto težko premestiti že z oddelka na oddelek, še težje v drugo zdravstveno ustanovo, zdravilišče, in še težje v DSO ali v drug socialno varstveni zavod. Včasih se takšnega bolnika otepajo tudi svojci in ga ne želijo sprejeti nazaj v domače okolje. Doma so takšni ljudje pogosto osamljeni, ker se svojci in prijatelji bojijo, da bi se sami okužili. Nosilstvo VOB je lahko kratkotrajno ali dolgo, tudi doživetljsko.

Strokovnjaki po svetu spremljajo trajanje nosilstva, saj so problemi globalni. Najbolj so spremljali nosilstvo bolnikov z MRSA, saj je bil MRSA prva znana VOB. Za razliko od ostalih VOB je možno MRSA odstraniti s telesa s postopkom, imenovanim dekolonizacija, ki pa vedno ne uspe. Velik del bolnikov se

spontano dekolonizira, 20 % pa nikoli. Nosilstvo traja dlje pri starejših bolnikih, pri ljudeh, kjer je v gospodinjstvu več koloniziranih oseb, pri poznem začetku dekolonizacije. V ameriški raziskavi so dokazali, da so povprečno trajanje kolonizacije skrajšali s 6–9 mesecev na 3 tedne ob dekolonizaciji z uporabo klindamicina (28). Razpolovni čas nosilstva MRSA lahko traja tudi 40 mesecev (25).

Nosilstvo gramnegativnih enterobakterij so raziskovali nizozemski strokovnjaki. Bolnike, nosilce večkratno odpornih enterobakterij v črevesu, so sledili eno leto. Po 12 mesecih je bilo 43,1 % nosilcev spontano dekoloniziranih, 40,3 % je bilo stalnih nosilcev, 16,7 % bolnikov je bilo opredeljenih kot intermitentni nosilci. Ni bilo statistično pomembnih razlik med bolniki, ki so bili hospitalizirani in odpušteni iz bolnišnice, ter bolniki, ki so bili v obravnavi izključno pri svojem izbranem zdravniku na primarnem nivoju. Za dokončno opredelitev spontane dekolonizacije je treba odvzeti več vzorcev in morata biti vsaj dva (bolje več) zaporedno vzeta vzorca negativna. Izkazalo se je, da pride do spontane dekolonizacije predvsem pri bolnikih, ki so v dobri zdravstveni kondiciji, ki nimajo številnih pridruženih bolezni (24). V korejski raziskavi so spremljali nosilce VOB, predvsem *K. pneumoniae*, 3 mesece. Raziskava je pokazala, da je kolonizacija z gramnegativnimi bakterijami dolgotrajnejša, če so VOB izolirane iz kliničnih vzorcev, kot pa če so izolirane samo iz nadzornih kužnin. Kolonizacija je dolgotrajnejša, če ima bolnik hkrati okužbo s *C. difficile*, sočasna kolonizacija z VRE pa ni bila statistično pomembna (29). Velika španska raziskava je pokazala, da ni velike razlike med trajanjem od pridobitve do spontane dekolonizacije za ESBL *K. pneumoniae*, ESBL enterobakterije brez *E. coli* ESBL in *P. aeruginosa* MDR, vse trajajo okrog 250–300 dni. Znatno krajše je nosilstvo *K. pneumoniae* VIM, *K. pneumoniae* CPC, druge enterobakterije CPC, 2–3 mesece. Kot neodvisne dejavnike tveganja za dolgotrajno kolonizacijo so prepoznali moški spol, prisotnost VOB v kliničnih vzorcih, večkratne hospitalizacije in tip VOB (9).

Ena od pomembnejših VOB je VRE. Avstralska raziskava je pokazala, da je po uvedbi ukrepov za preprečevanje prenosa VRE nosilstvo bolnikov z VRE v enem letu upadlo na 40 % in v štirih letih na 23 %, povprečno je trajalo nosilstvo 46,5 meseca. Prepoznani dejavniki tveganja so bili predhodno antibiotično zdravljenje in hospitalizacija v kratkem času pred kolonizacijo (30). Južnokorejski strokovnjaki so ugotovili krajše nosilstvo po odpustu iz bolnišnice (mediana 5,57 tedna, razpon 0–50 tednov). Dejavniki tveganja za kolonizacijo z VRE so bili bližina oz. ne-izolacija bolnika z VRE, kolonizacijski pritisk, večja poškodba v anamnezi in uporaba antibiotikov, predhodna hospitalizacija, zdravljenje v enoti za intenzivno zdravljenje, izpostavljenost v akutni bolnišnici, premeščanje znotraj bolnišnice, dolgotrajna hospitalizacija, huda osnovna bolezen, starost, ženski spol, sladkorna bolezen, prisotnost

trajnega urinskega katetra. Kot dejavniki tveganja za dolgotrajnejše nosilstvo so bili prepoznani kirurški poseg v času hospitalizacije, antibiotično zdravljenje med hospitalizacijo, dializa, premestitev oz. odpust v DSO ali drugo ustanovo za dolgotrajno oskrbo (31). V nemški raziskavi so ugotovili nosilstvo 10 tednov po detekciji VRE pri 43,6 % bolnikov, dejavniki tveganja pa so bili podobni kot v drugih raziskavah (10).

Omeniti moramo še nosilstvo CD. Bakterija CD je obligatno anaerobna sporogena bakterija, ki predstavlja del normalne človeške in živalske mikrobiote vse življenje, ob porušenju le-te, najpogosteje po zdravljenju z antibiotiki, pa povzroča okužbe, predvsem v bolnišnicah in DSO. V našem okolju CD ni povzročitelj samo bolnišničnih drisk, ampak izvira velik del drisk tudi iz domačega okolja. V UKC Maribor smo obravnavali tretjino bolnikov s CD, ki niso imeli ugotovljenega stika z zdravstvenim sistemom. Tudi ko driska izzveni, lahko ostane bolnik naprej nosilec CD (32).

## ZAKLJUČEK

Preprečevanje in obvladovanje OPZ in še posebej BO predstavlja pomembno dejavnost, s katero se bi morali ukvarjati v vseh zdravstvenih ustanovah in drugih ustanovah, ki izvajajo zdravstveno dejavnost. Pomembni povzročitelji okužb so VOB. Zaradi pomena OPZ in VOB so bili uvedeni kazalniki kakovosti (KK) za slovenske bolnišnice. Najprej je bil s področja obvladovanja in preprečevanja BO uveden kazalnik KK71 Kolonizacija z MRSA (v števcu število vseh bolnikov, ki so MRSA pridobili v posamezni bolnišnici v tekočem letu, v imenovalcu pa število vseh bolnikov, pri katerih smo ugotovili MRSA v tekočem letu (33). Ministrstvo za zdravje (MZ) objavlja rezultate v svojih poročilih tudi na spletu, tako da so rezultati dostopni širši javnosti. V bližnji prihodnosti je predvidena uvedba še drugih KK, ki bi zajela druge VOB.

Higiena rok kot najpomembnejši ukrep za preprečevanje OPZ je bila leta 2015 prav tako uvrščena med KK. V števcu ima izvedeno higieno rok, v imenovalcu pa priložnosti za higieno rok (18).

Zavedati se moramo, da je razvoj antibiotikov hkrati z novimi antibiotiki prinesel razvoj odpornih bakterij in žal v bolnišnici nekateri bolni ljudje postanejo še bolj bolni. VOB so prisotne povsod, ne samo v bolnišnicah, zato se moramo na vseh nivojih, na vseh področjih truditi, da bi nepotrebno širjenje VOB preprečili.

## LITERATURA

1. Gaynes RP. Surveillance of hospital infections: A fundamental ingredient for quality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 475–8.
2. Chemaly RF, Simmons S, Dale C, et al. The role of the healthcare environment in the spread of multidrug-resistant organisms: update on current best practices for containment. *Ther Adv Infect Dis* 2014; 2(3-4): 79–90.
3. Štrumbelj I, Pirš M, Lejko-Zupanc T. Enterobakterije, *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeruginosa* – označevanje večkratno odpornih izolatov in okrajšave preiskav nadzornih kužnin. Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ). Prva izdaja, december 2015.
4. 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: 268–81.
5. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 281–5.
6. Neut C. Carriage od multidrug-resistant bacteria in healthy people: recognition of several risk groups. *Antibiotics* 2021; 10, 1163. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101163>.
7. ECDC. EARS-Net. Data collection and analysis. What surveillance data are collected?  
Dosegljivo na: <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-about>.
8. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>
9. Herrera S, Torralbo B, Herranz S, et al. Carriage of multidrug-resistant Gram-negative bacilli: duration and risk factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2023; 42: 631–8.
10. Correa-Martinez CL, Stollenwerk VB, Kossow A, et al. Risk factors for long-term vancomycin-resistant enterococci persistence – a prospective longitudinal study. *Microorganisms* 201; 7, 400; doi:10.3390/microorganisms7100400.
11. Rodríguez-Villodres A, Martín-Gandul C, Penalva G, et al. Prevalence and risk factors for multidrug-resistant organisms colonization in long-term care facilities around the world: a review. *Antibiotics* 2021 10, 680. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060680>.
12. Platt R, Goldman DA, Hopkins CC. Epidemiology of nosocomial infections. Ecology and transmission. V: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR. Infectious diseases. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1992. p 100–1.
13. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systemic review. *BMC Infect Dis* 2006; 6:130. Dosegljivo na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/6/130>.
14. Hanczvikkel A, Toth A. Quantitative study about the role of environmental conditions in the survival capability of multidrug-resistant bacteria. *J Infect Pub Health* 2018; 11: 801–6.
15. Katzenberger RH, Rösel A, Vonberg RP. Bacterial survival on inanimate surfaces: a field study. *BMC Res Notes* 2021. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1186/s13104-021-05492-0>.
16. Ruppe E, Armand-Lefevre L, Estellat C, et al. High rate of acquisition but short duration of carriage of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* after travel to the tropics. *Clin Infect Dis* 2015; 61(4): 593–600.

17. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, et al. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the community. Toward the globalization of CTX-M. Dosegljivo na: <http://cmr.asm.org/content/26/4/744>.
18. Di Lodovico S, Fasciana T, Di Giulio M, et al. Spread of multidrug-resistant microorganisms. *Antibiotics* 2022; 11, 832. Dosegljivo na <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070832>
19. Ministrstvo za zdravje. Kazalnik kakovosti »higiena rok«. Dosegljivo na: [http://www.mz.gov.si/si/delovna\\_podrocja\\_in\\_prioritete/zdravstveno\\_varstvo/kakovost\\_in\\_varnost/kazalniki\\_kakovosti/](http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja_in_prioritete/zdravstveno_varstvo/kakovost_in_varnost/kazalniki_kakovosti/)
20. Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Ur l 74/1999.
21. Bijl D, Voss A. Infection control in the Netherlands. *J Hosp Infect* 2001; 47: 169–72.
22. Schmid MM, Miller ED. Managing exposures to infectious diseases – specific algorithms. V: Wenzel RP. *Prevention and control of nosocomial infections*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997; p 439–44.
23. Henderson DK. Managing methicillin-resistant *Staphylococci*: a paradigm for preventing nosocomial transmission of resistant organisms. *Am J Med* 2006, 119: 45–52.
24. van Weerlee C, van der Vorm ER, Nolles L, et al. Duration of carriage of multidrug resistant Enterobacterales in discharged hospital and general practice patients and factors associated with clearance. *Infect Prev Pract* 2020 (2) 100066, dosegljivo na : <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100066>
25. Ammerlaan HSM, Kluytmans JAJW, Wertheim HF, et al. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. A systematic review. *Clin Infect Dis* 2009: 48:922–30.
26. Otter JA, Yezli S, Salkeld JAG, et al. Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings. *Am J Infect Contr* 2013; 41: 6–11.
27. Wilcox MH, Fraise AP, Bradley CR, et al. Sporocides for *Clostridium difficile*: the devil is in the detail. *J Hosp Infect* 2011; 77: 187–8.
28. Cluzet VC, Gerber JS, Nachamkin I, et al. Duration of colonization and determinants of earlier clearance of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Inf Dis* 2015; 60 (10): 1489–96.
29. Kim YK, Chang IB, Kim HS, et al. Prolonged carriage of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: clinical risk factors and the influence of carbapenemase and organism types. *J Clin Med* 2021; 310. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.3390/jcm10020310>
30. Karki S, Land G, Aitchison S, et al. Long-term carriage of vancomycin-resistant *enterococci* in patient discharged from hospitals: a 12-year retrospective cohort study. *J Clin Microbiol* 2013; (51) 10:3374–9.
31. Sohn KM, Peck KR, Joo EJ, et al. Duration of colonization and risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant enterococci after discharge from the hospital. *Intern J Infect Dis* 2013; 17: 240–6.
32. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, et al. *Clostridium difficile* infection. *Natur Rev* 2016; 2: 1–20.
33. Poldrugovac M, Simčič B. Priročnik o kazalnikih kakovosti. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2010.





# **POMEN NADZOROVANE RABE ANTIBIOTIKOV ZA PREPREČEVANJE ŠIRJENJA VEČKRATNO ODPORNIH BAKTERIJ**

## ***THE IMPORTANCE OF ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP IN PREVENTING THE SPREAD OF MULTI-RESISTANT BACTERIA***

Tatjana Lejko Zupanc

### **IZVLEČEK**

Razvoj in širjenje odpornosti mikroorganizmov proti antibiotikom je posledica številnih, med seboj prepletenih dejavnikov, predvsem pa je to posledica rabe protimikrobnih zdravil. Okužbe z večkratno odpornimi bakterijami potekajo težje, imajo povečano smrtnost in povečujejo ležalno dobo kakor tudi stroške zdravljenja. Odporne bakterije, ki povzročajo največ težav, so po Gramu negativne enterobakterije in po Gramu negativni nefermentativni bacili, saj odpornost narašča, učinkovitih antibiotikov pa ni. Težave predstavljajo tudi nekatere po Gramu pozitivne bakterije, ki se lahko hitro širijo v bolnišničnem okolju, prisotne pa so tudi v skupnosti. Ukrepi za preprečevanje nastanka odpornosti proti antibiotikom so usmerjeni predvsem na ustrezno in smotrno rabo antibiotikov. Pomembni pa so tudi ukrepi, ki preprečujejo prenos odpornih mikroorganizmov od bolnika na bolnika v bolnišnici ali v ustanovah za kronično nego. Nadzorovana raba protimikrobnih zdravil je sklop ukrepov, ki naj bi zagotavljali njihovo ustrezno rabo. V članku so navedeni osnovni elementi, ki sestavljajo ukrepe smotrne rabe antibiotikov in strategije za njeno vzpostavitev.

**Ključne besede:** odpornost proti antibiotikom, smotrna raba antibiotikov, preprečevanje odpornosti.

## ABSTRACT

The development and spread of resistance of microorganisms to antibiotics is the result of a number of interwoven factors, but above all it is the result of the use of antimicrobial drugs. Infections with multi-resistant bacteria are more severe, have increased mortality and increase the length of stay as well as treatment costs. The resistant bacteria that cause the most problems are Gram-negative enterobacteria and Gram-negative non-fermenting bacilli, as resistance is increasing and there are no effective antibiotics. Problems are also posed by some Gram-positive bacteria, which are able to spread quickly in the hospital environment, but are also present in the community. Measures to prevent the development of antibiotic resistance are primarily aimed at the appropriate and efficient use of antibiotics. Measures to prevent the transfer of resistant microorganisms from patient to patient in a hospital or in chronic care facilities are also important. Antimicrobial stewardship is a set of measures that should ensure their appropriate use. The article outlines the basic elements that make up measures of appropriate antibiotic use and strategies for its implementation.

**Key words:** antimicrobial resistance, antimicrobial stewardship, prevention of resistance.

## UVOD

Zdravljenje okužb, povzročenih z odpornimi mikroorganizmi, lahko predstavlja pravi izziv, saj imamo opraviti s težkim bolnikom z resno okužbo in zaradi bakterijske odpornosti z močno omejenimi terapevtskimi možnostmi. Nekatera področja v bolnišnicah, kjer so zaradi značilnosti bolnikov, invazivnosti posegov in intenzivnosti antibiotičnega zdravljenja problemi z odpornostjo še posebej izraziti, so predvsem enote intenzivnega zdravljenja (EIZ), nekateri kirurški oddelki in hemato-onkološki oddelki. Prenos odpornih mikroorganizmov je možen tudi v ustanovah za kronično nego.

## EPIDEMIOLOGIJA BAKTERIJSKE ODPORNOSTI PROTI ANTIBIOTIKOM

V številnih bolnišnicah po svetu pojav bakterijske odpornosti že dosega kritične razmere, predvsem kar zadeva pojavnost bakterije *Staphylococcus aureus*, odporne proti meticilinu (MRSA), bakterij vrste *Enterococcus*, odporne proti vankomicinu (VRE), in večkratno odpornih po Gramu negativnih bacilov (VOB-GNB). Kakšni so deleži teh odpornih bakterij, je odvisno od lokalne epidemiološke situacije, ki se spreminja glede na geografsko lego pa tudi glede na vrsto bolnišnice.

V Sloveniji so bili zadnji podatki o protimikrobni občutljivosti objavljeni za leto 2017 (1). Od takrat nimamo več centralno objavljenih podatkov za celo državo, imamo pa podatke za UKC Ljubljana, ki jih objavljamo po predhodnem dogovorom z avtorji (2). Podatki za invazivne izolate se redno poročajo v mrežo EARS-NET in so objavljeni v poročilu na spletni strani ECDC (*angl.* European Centre for Disease Prevention and Control – Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni) (3).

V domačem okolju se srečujemo s problemom odpornosti pnevmokoka proti beta-laktamom in makrolidom ter z odpornostjo  $\beta$  – hemolitičnega streptokoka proti makrolidom. V Sloveniji je leta 2017 predstavljal delež intermediarno občutljivih sevov pnevmokoka, ki niso povzročili meningitisa, za penicilin 14,9 %, delež sevov, odpornih proti cefotaksimu 1,4 %, delež sevov, odpornih proti makrolidom pa 17,6 %. Obstajajo velike regionalne razlike v občutljivosti pnevmokokov za antibiotike (1). V UKC Ljubljana je bil delež proti penicilinu odpornih pnevmokokov iz sterilnih kužnih 13 %, delež proti penicilinu odpornih neinvazivnih pnevmokokov pa 18,9 %

Delež bakterije *Escherichia coli*, odporne proti kinolonom, in tudi delež *E. coli*, ki izloča betalaktamaze razširjenega spektra (ESBL) med invazivnimi izolati, je približno konstanten. Delež ESBL *E. coli* med invazivnimi prvimi izolati je bil leta 2017 12,5 %, delež odpornosti proti kinolonom pa 24,9 %, leta 2021 pa je bil delež ESBL pozitivnih izolatov med invazivnimi izolati 9,3 %, delež izolatov, odpornih proti kinolonom, pa 16,7 % (1, 3).

Rezultati slovenske presečne raziskave o prevalenci bolnišničnih okužb 2011 so pokazali, da so bile med znanimi povzročitelji bolnišničnih okužb (BO) prevladujoče enterobakterije (43,3 %) z najpogosteje osamljeno bakterijo *E. coli* (4). *E. coli* je bila tudi najpogosteje prisotna povzročiteljica BO v evropski presečni raziskavi, ki jo je koordiniral ECDC (5).

Podobno je bilo tudi leta 2017 ob drugi evropski presečni raziskavi – *E. coli* je bila najpogostejša povzročiteljica BO, v 15,4 % odporna proti cefalosporinom tretje generacije. Druga najpogostejša povzročiteljica BO pri nas je bila *Klebsiella* spp. (11,2 %), po oceni ECDC pa je bila v EU z 12,3 % na drugem mestu bakterija *S. aureus*, ki se je pri nas pojavljala v 7,7 %. Delež proti meticilinu odpornih stafilokokov (MRSA) je bil pri nas bistveno nižji (10,0 %) v primerjavi z ECDC oceno za Evropo, kjer je bilo med vsemi izolati bakterije *S. aureus*, ki so povzročili bolnišnične okužbe, kar 31,0 % proti meticilinu odpornih. 37,5 % sevov *Klebsiella* spp. je bilo v Sloveniji odpornih proti cefalosporinom tretje generacije. V Sloveniji je bilo 16,7 % sevov *Pseudomonas aeruginosa* odpornih proti karbapenemom, medtem ko je bil delež takih v EU 32,2 %, za razliko od bakterijske vrste *Acinetobacter baumannii*, pri kateri je bilo po oceni za Evropo kar 78,2 % vseh testiranih sevov odpornih proti karbapenemom, pri nas eden

od skupaj treh (6). Po podatkih za leto 2021 je bil delež večkratno odpornih invazivnih sevov *A. baumannii* 66,9 %. Res pa je, da gre za relativno majhno število izolatov (N=36)(2).

Poseben problem predstavljajo enterobakterije, ki proizvajajo encime bektalaktamaze razširjenega spektra (ESBL) in karbapenemaze. Delež bakterije *E. coli*, odporne proti karbapenemom, ostaja nizek. V Evropi znaša po podatkih EARS-Net do 2,6 %, najvišji je v Grčiji in Bolgariji. Odpornost proti karbapenemom je bistveno bolj zaskrbljujoča pri bakteriji *Klebsiella pneumoniae*. Za *K. pneumoniae* podatki Evropske mreže za nadzor protimikrobne odpornosti (EARS-Net) za leto 2017 kažejo veliko variabilnost v nacionalnih odstotkih odpornosti proti karbapenemom pri invazivnih izolatih v razponu od 0 % do 64,7 %. Povprečni odstotek, preračunan na število prebivalcev za celotno Evropsko skupnost in Evropski gospodarski prostor (EU/EGP), je leta 2014 znašal 7,3 %, v letu 2014 pa 7,2 %. Naraščajoči nacionalni trendi odpornosti proti karbapenemom pri *K. pneumoniae* za obdobje 2014–2017 so bili na Slovaškem, Poljskem in Portugalskem, medtem ko je bil trend upadanja na Hrvaškem, v Sloveniji in Italiji (7). Podatki EARS-Net za leto 2017 za *E. coli* kažejo nižji skupni povprečni delež odpornosti proti karbapenemom pri invazivnih izolatih v EU/EGP 0,1 %, z nacionalnimi odstotki v razponu od 0 % do 1,6 %. Kljub nizkim odstotkom odpornosti proti karbapenemom pri *K. pneumoniae* in *E. coli* v številnih evropskih državah je leta 2018 izvedena nacionalna samoocenitev epidemioloških stopenj širjenja, ki je upoštevala vse vrste okužb in možnosti prenosa, pokazala, da se nadaljuje širjenje enterobakterij, ki proizvajajo karbapenemaze (CPE). Šestnajst (43 %) od 37 sodelujočih držav je poročalo o regionalnem ali medregionalnem širjenju CPE, štiri države pa so poročale o endemičnem stanju. V primerjavi glede na prejšnjo oceno leta 2015 je 11 držav poročalo o višji epidemiološki stopnji CPE, kar kaže na vse večji razpon med letoma 2015 in 2018. Število primerov okužb s proti karbapenemom odporno *K. pneumoniae* za EU/EEA v letu 2015 je bilo ocenjeno na 15 947 (razpon 13.473–18.478) okužb, število okužb z *E. coli*, odporno proti karbapenemom, pa 2619 (razpon 2269–2961) (8). V Sloveniji se v zadnjem času pojavljajo kar veliki problemi s CPE. Delež invazivnih okužb je sicer pod 1 %, medtem ko je število koloniziranih/okuženih naraslo od 1,7/100.000 prebivalcev leta 2019 na 6,9/100.000 prebivalcev v letu 2021 (9).

## **KLINIČNI POMEN PROTIMIKROBNE REZISTENCE**

Pri okužbah (razen meningitisa) s pnevmokokom, odpornim proti penicilinu, ni več zapletov ali ni višje smrtnosti v primerjavi z okužbami s sevi, občutljivimi na penicilin. Primerno je zdravljenje z višjimi odmerki penicilina ali ampicilina, če gre za seve, ki imajo minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) 2 $\mu$ g/ml (10).

Vprašanje, kaj prognozično v klinični praksi pomeni odpornost stafilokokov proti meticilinu, ni dokončno rešeno. V raziskavi EPIC-II so med drugim ugotavljali tudi vpliv odpornosti proti meticilinu na preživetje bolnikov s stafilokokno okužbo. Mortaliteta bolnikov z MRSA okužbo v EIZ je bila 29,1 % v primerjavi z bolniki, ki so imeli okužbo z dobro občutljivim stafilokokom (MSSA) ( $P < 0,01$ ). Okužba z bakterijo MRSA je povečala tudi tveganje za celokupno hospitalno smrtnost. Okužba z bakterijo MRSA je neodvisno od drugih dejavnikov povečala smrtnost stafilokokne okužbe za 50 % (11).

Zdravljenje enterokoknih okužb je težavno zaradi njihove naravne odpornosti proti številnim antibiotikom, ki jih sicer uporabljamo za zdravljenje okužb s po Gramu pozitivnimi bakterijami. Naravna odpornost je eden glavnih dejavnikov prilagoditve in preživetja enterokokov v bolnišničnem okolju. Odpornost proti vankomicinu močno omeji možnosti zdravljenja enterokoknih okužb, vendar klinični pomen tega ni povsem jasen. Videti je, da so z mortaliteto enterokokne bakteriemije bolj povezani drugi dejavniki (12).

Neustrezno antibiotično zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki so jo povzročale ESBL pozitivne enterobakterije, v eni od raziskav ni bilo povezano z večjo 30-dnevno smrtnostjo. V tej raziskavi so bili bolj pomembni dejavniki prisotnost več sočasnih bolezni, zdravljenje v EIZ, huda sepsa in izvor bakteriemije izven sečil. Začetno neustrezno zdravljenje v prvih 24. urah je prejelo bistveno več že znanih nosilcev ESBL pozitivnih bakterij (13). V sistematičnem pregledu literature in meta-analizi raziskav, objavljenih od 1. januarja 1960 do 1. oktobra 2018, so ocenjevali učinek prisotnosti ESBL in vplive na umrljivost, trajanje hospitalizacije v različnih okoljih pri bolnikih z invazivnimi in neinvazivnimi okužbami, povzročeni s bakterijami, ki so proizvajale betalaktamaze razširjenega spektra. Zaključek raziskave je bil, da so trenutni dokazi o kliničnem bremenu okužb, ki jih povzročajo ESBL pozitivne bakterije, zelo heterogeni in temeljijo predvsem na neprilagojenih ocenah, pridobljenih iz retrospektivnih študij. Kljub tem omejitvam se zdi, da je proizvodnja ESBL v sevih, ki povzročajo okužbe krvi, povezana z višjo smrtnostjo zaradi vseh vzrokov in pripisljivo smrtnostjo ter daljšo hospitalizacijo (14).

V retrospektivni kohortni raziskavi so skušali oceniti vpliv ekstremne odpornosti (XDR) na umrljivost pri bakteriemiji, povzročeni s bakterijo *P. aeruginosa* v terciarni bolnišnici. Ocenili so vse zaporedne prospektivno zabeležene bakteriemije, povzročene s *P. aeruginosa* pri odraslih bolnikih. V to študijo je bilo vključenih 382 bolnikov, od tega 122 (31,9 %) z XDR *P. aeruginosa*. Neodvisni dejavniki, povezani s 14-dnevno umrljivostjo, so bili naslednji: visoko tveganje vir bakteriemije, septični šok in višje ocene po Pittu. Sicer pa je bila primernost dokončne antibiotične terapije zaščitni faktor. Iste spremenljivke so bile povezane tudi s 30-dnevno smrtnostjo. Fenotip XDR ni bil povezan s 14- ali 30-dnevno smrtnostjo. V podanalizi, ki

je upoštevala samo primere izvora z visokim tveganjem, je bila kombinirana protimikrobna terapija neodvisno povezana s 14-dnevnim ugodnim izidom. Vir okužbe, klinična resnost in neustrezna dokončna antibiotična terapija so bili dejavniki tveganja za smrtnost. (15). V prospektivni raziskavi so proučevali vpliv odpornosti proti imipenemu pri bakteriji *P. aeruginosa* in primerjali izhod pri tistih, kjer so bakterije izločale metalo-bektalaktamaze (IR-MBLP), in pri tistih, kjer je bila odpornost proti imipenemu posledica drugih mehanizmov (IR-MBLN) na mortaliteto in morbiditeto. Mortaliteta je bila visoka pri bolnikih z odpornimi sevi v primerjavi s sevi, ki so bili občutljivi, vendar sama prisotnost metalobetaktamaz ni bila povezana s pomembno višjo smrtnostjo. Večja virulenca izolatov IR-MBLP, opažena v smislu hitrega progressa bolezni s kratkim povprečnim trajanjem bivanja na oddelku za intenzivno nego do smrti, in večja pogostost zapletov, povezanih z okužbami, je bila pomembno povezana tako z IR-MBLP kot z IR-MBLN (16).

V multicentrični raziskavi v Iranu so raziskovali sočasno okužbo, protimikrobno odpornost ter pomen *A. baumannii* za izid bolnikov s COVID-19. Med februarjem 2019 in januarjem 2021 je bilo odkritih 141 bolnikov z okužbami z *A. baumannii* iz sedmih različnih bolnišnic. Sedeminštirideset od teh bolnikov je bilo sočasno okuženih s COVID-19. Vsi izolati *A. baumannii* so bili odporni proti različnim skupinam antibiotikov in tudi proti karbapenemom. 33 % (47 bolnikov) je bilo tudi pozitivnih na COVID-19, od tega je 68 % (32 bolnikov) umrlo zaradi okužbe. Istočasno je od 5078 covid-19 pozitivnih bolnikov brez sočasne okužbe z *A. baumannii* umrlo 22% bolnikov (1103/5078). Razlika je bila statistično pomembna ( $p = 0.05$ ) (17).

Številne raziskave kažejo, da je predhodna izpostavljenost protimikrobnim zdravilom močan dejavnik tveganja za kolonizacijo in okužbo z bakterijami, odpornimi proti protimikrobnim zdravilom. Za fluorokinolone in cefalosporine tretje generacije velja, da so pogosto vpleteni v spodbujanje širjenja VOB, čeprav neposredna povezava med antibiotičnim zdravljenjem in okužbo/kolonizacijo z odpornimi bakterijami ni dokazana. Iz samih raziskav je pogosto nemogoče pridobiti natančne podatke o uporabi antibiotikov, in tisti antibiotiki, o katerih raziskave poročajo, pogosto zameglijo pravo sliko (18). Ntagiopoulos s sodelavci je raziskoval vpliv programa antibiotične politike, ki je temeljila na omejitvi empirične uporabe fluorokinolonov in ceftazidima, na občutljivost po Gramu negativnih bacilov (GNB) v EIZ v Grčiji. Po 24-mesečnem obdobju uporabe protokola se je poraba tako omejenih antibiotikov kot antibiotikov na splošno zmanjšala za 92 % oziroma 55 %. Občutljivost treh prevladujočih GNB, ki so povzročali okužbe, se je za ciprofloksacin znatno povečala (19). V raziskavi iz Turčije je bil ocenjen učinek nacionalnega programa omejevanja antibiotikov na porabo antibiotikov, protimikrobno odpornost in stroške. V analizo so bili vključeni podatki, pridobljeni iz štirih univerzitetnih bolnišnic in

ene terciarne izobraževalne državne bolnišnice. Retrospektivno so analizirali profile protimikrobne odpornosti 14.233 izbranih mikroorganizmov, ki so povzročili bakteriemijo, in merili porabo antibiotikov. Opažena je bila negativna korelacija med porabo ceftriaksona in razširjenostjo proti ceftriaksonu odporne *E. coli* in *Klebsielle* spp. Zmanjšana uporaba karbapenemov je bila povezana z zmanjšano pogostostjo proti karbapenemom odporne bakterije *P. aeruginosa* (CRPA) in *A. baumannii* (CRAB) (20).

Dva Cochranova sistematična pregleda literature sta pokazala, da lahko intervencije, ki zmanjšajo prekomerno predpisovanje antibiotikov v bolnišnicah, zmanjšajo protimikrobno odpornost. Te intervencije so bile povezane tudi z zmanjšanjem okužb, ki jih je povzročil *Clostridioides difficile*, ter kolonizacijo ali okužbo s po Gramu negativnimi bakterijami, odpornimi proti aminoglikozidom ali cefalosporinom, bakterijo *S. aureus*, odporno proti meticilinu, in enterokoki, odpornimi proti vankomicinu (21, 22).

Ena od zadnjih raziskav o vplivu izpostavljenosti antibiotikom na pridobitev kolonizacije z gramnegativnimi bakterijami, ki proizvajajo beta-laktamazo razširjenega spektra (ESBL-GNB), je uporabila metodo strojnega učenja in upoštevala zavajajoče spremenljivke tako na nivoju posameznika kot tudi na nivoju posameznih skupin bolnikov. Bolniki, ki so bili med septembrom 2010 in junijem 2013 hospitalizirani na šestih internističnih in šestih kirurških oddelkih v Italiji, Srbiji in Romuniji, so bili testirani na ESBL-GNB ob sprejemu v bolnišnico, ob odpustu, na začetku zdravljenja z antibiotiki in po 3, 7, 15 in 30 dneh. Primarni izhod so bili stopnja incidence in napovedni dejavniki nove kolonizacije ESBL-GNB. Pregledali so 10.034 bolnikov in zbrali 28.322 vzorcev rektalnih brisov. Incidenca nove kolonizacije ESBL-GNB ob zdravljenju z antibiotiki in brez njih je bila 22/1000 oziroma 9/1000 dni izpostavljenosti. V prilagojenih regresijskih analizah so bili neodvisno povezani z novo kolonizacijo izpostavljenost antibiotikom, starost 60–69 let in spomladanska sezona. Monoterapija se je pri spodbujanju kolonizacije ESBL-GNB uvrstila višje kot kombinirano zdravljenje. Med monoterapijami so bili cefalosporini na prvem mestu, sledili so tetraciklini, makrolid in kotrimoksazol. Na splošno je bila uvrstitev cefalosporinov nižja pri uporabi v kombinaciji. Med kombinacijami, ki niso vključevale cefalosporinov, so se najvišje uvrstili kinoloni in karbapenemi. Med sekvenčnimi terapijami so bili kinoloni uvrščeni najvišje, če so bili predpisani v 30. dneh po zdravljenju s cefalosporini (23).

## **KAKO JE PANDEMIJA COVID-19 VPLIVALA NA POJAV PROTIMIKROBNE ODPORNOSTI**

Pandemične razmere na različne načine negativno vplivajo na pojav protimikrobne odpornosti. Zaradi preobremenjenosti zdravstvenega

sistema se opuščajo ukrepi, ki preprečujejo širjenje VOB, kot so presejalno testiranje, izolacija v enoposteljnih sobah in smotrna raba protimikrobnih zdravil. Protimikrobna odpornost se lahko poslabša tudi zaradi pogostejšega izkustvenega predpisovanja protimikrobnih zdravil in morebitnih motenj v dobro uveljavljenih programih smotrne rabe antibiotikov. Rawson in sod. so ugotovili, da v polovici raziskav niso dokazali bakterijske/glivne koinfekcije pri bolnikih s covid-19. Ob sprejemu je bila bakterijska ali glivna okužba prisotna le pri 8 % bolnikov s covid-19. Kljub temu je 72 % bolnikov s covid-19 dobilo protimikrobno zdravilo (24). Na podlagi sistematičnega pregleda, ki je vključeval 3.834 bolnikov, so tudi Lansbury in sod. poročali o sočasni bakterijski okužbi pri 7 % hospitaliziranih bolnikov na navadnih oddelkih, in 14 % bolnikov, ki so bili zdravljeni v EIZ. Najpogostejši dokazani mikroorganizmi so bili *Mycoplasma pneumoniae*, *P. aeruginosa* in *Haemophilus influenzae* (25). Veliko število pacientov s covid-19, ki so sprejeti v EIZ, ima dejavnike tveganja za nastanek sekundarnih bakterijskih okužb. Ob ozadju kroženja posameznih bakterijskih sevov in pogostosti invazivnih postopkov, ki so jim podvrženi ti bolniki, je lahko poslabšanje vnetnih parametrov za zdravnika problem pri prepoznavanju sekundarne bakterijske okužbe, zato je prag za uvedbo širokospektralne izkustvene protimikrobne terapije nizek. Čeprav se prakse predpisovanja antibiotikov med geografskimi območji lahko razlikujejo, pa porabo povečujeta tudi povečan delovni pritisk in duševna obremenitev zdravstvenih delavcev, ki negativno vplivata na upoštevanje lokalnih smernic za predpisovanje protimikrobnih zdravil. V sistematični pregled in metaanalizo raziskav bakterijskih sočasnih okužb (ugotovljenih v  $\leq 48$  urah po sprejemu in sekundarnih okužb ( $> 48$  ur po sprejemu) pri ambulantnih ali hospitaliziranih bolnikih s covid-19 je bilo vključenih 148 raziskav s 362.976 bolniki, ki so bile izvedene med decembrom 2019 in majem 2021. Prevalenca sočasne bakterijske okužbe je bila 5,3 % (95 % IZ 3,8–7,4), medtem ko je bila prevalenca sekundarne bakterijske okužbe 18,4 % (14,0–23,7). V 42 (28 %) raziskavah so bili navedeni tudi izčrpni podatki o razširjenosti protimikrobne odpornosti med bakterijskimi okužbami. Delež okužb, ki so bile odporne proti protimikrobnim zdravilom, je bil med bolniki z bakterijskimi okužbami 60,8 % (95 % IZ 38,6–79,3), delež izolatov, ki so bili odporni, pa 37,5 % (26,9–49,5). Heterogenost v poročani razširjenosti protimikrobne odpornosti je bila znatna ( $I^2=95$  %). Prevalenca bakterijskih sočasnih okužb pri bolnikih s covid-19 je na splošno nizka. Nasprotno pa je pri kritično bolnih razširjenost sekundarnih okužb visoka. Precejšen delež bakterijskih okužb pri bolnikih, hospitaliziranih zaradi covid-19, je bil povzročen z odpornimi mikroorganizmi, še zlasti med bolniki na oddelkih za intenzivno zdravljenje (26).

Poleg pretiranega in neprimernega predpisovanja protimikrobnih zdravil lahko na širjenje patogenov in večkratne odpornosti vpliva tudi vsakodnevna potreba



nujnega osredotočanja na le en primarni patogen. Prerazporeditev ljudi, ki delajo v programih smotrne rabe antibiotikov, in preusmeritev laboratorijskih zmogljivosti v podporo za obvladovanje epidemije in obremenitev, povezanih s SARS-CoV-2, to še dodatno poslabšujejo. Moteno funkcioniranje rutinskih aktivnosti in premestitev osebja na oddelke za covid-19 lahko močno posežeta v normalno delo timov, ki se ukvarjajo s smotno rabo antibiotikov. Ker manjka ekspertnega svetovanja pri predpisovanju protimikrobnih zdravil, ker ni jasnih in dobro podprtih smernic za zdravljenje bolnikov s covid-19, in ker so zdravniki zaskrbljeni zaradi slabšanja kliničnega stanja bolnikov s covid-19, se predpisovanje protimikrobnih zdravil samo stopnjuje. Posledice so lahko hitro širjenje VOB-GNB med bolniki v namenskih enotah za oskrbo tovrstnih bolnikov (27). Tudi v UKC Ljubljana smo opažali pojavljanje prenosov VOB v EIZ za covid-19 in v namenskih enotah za covid-19. Problemi so bili predvsem s prenosi CRAB, odpornih bakterij *P. aeruginosa* in *K. pneumoniae* ESBL. Potrebni so bili številni naporji za obvladovanje prenosa, predvsem izolacija bolnikov, nadzor in izobraževanje o ustrezni uporabi osebne varovalne opreme (zlasti rokavic) in uvedba rednega nadzornega mikrobiološkega testiranja (28).

## **STRATEGIJE ZA PREPREČEVANJE OKUŽB IN ZMANJŠANJE PROTIMIKROBNE ODPORNOSTI**

Za razvoj uspešnih strategij za preprečevanje okužb in preprečevanje nastanka protimikrobne odpornosti je treba po vsem svetu vzpostaviti natančne nadzorne sisteme, ki ustvarjajo zanesljive in primerljive podatke o pojavnosti, razširjenosti in načinih širjenja odpornih mikroorganizmov ter o predpisovanju in uporabi protimikrobnih zdravil. Ti sistemi morajo biti bistven sestavni del splošne strategije nadzora nad protimikrobno odpornostjo, zlasti za oceno potencialne povezave med uporabo protimikrobnih sredstev in razvojem odpornosti. Zmanjšanje nepotrebne in neustrezne uporabe protimikrobnih sredstev pomembno prispeva k temu, da se izognemo nadaljnjemu povečanju protimikrobne odpornosti.

Cilji strategije, usmerjene v preudarno rabo protimikrobnih zdravil (glede na priporočila Sveta Evropske Komisije 2001):

1. vzpostaviti in/ali okrepiti sisteme nadzora protimikrobne odpornosti in uporabe protimikrobnih sredstev,
2. izvajati nadzorne in preventivne ukrepe za podporo preudarni rabi protimikrobnih sredstev ter prispevati k omejevanju širjenja nalezljivih bolezni:
  - (a) s predpisovanjem sistemskih protibakterijskih učinkovin samo na recept,
  - (b) z določanjem smernic za uporabo drugih protimikrobnih sredstev, ki se ne predpisujejo na recept,

- (c) z razvojem na dokazih temeljčih načel in smernic o dobri praksi obvladovanja nalezljivih bolezni (klinična in mikrobiološka merila za diagnozo okužb, vključno z uporabo hitrih diagnostičnih testov, optimizacija izbire zdravila, odmerjanja in trajanja zdravljenja okužb ),
  - (d) z vzpostavitvijo in izvajanjem dobre prakse trženja protimikrobnih sredstev,
  - (e) z izvajanjem higienskih standardov in standardov za obvladovanje okužb v ustanovah (bolnišnicah, ustanovah za varstvo otrok, v domovih za ostarele itd.) in v skupnosti ter z ocenjevanjem njihovega vpliva pri preprečevanju nalezljivih bolezni in potrebah po protimikrobnih sredstvih,
  - (f) s spodbujanjem nacionalnih programov cepljenja za postopno odpravo bolezni, ki jih je mogoče preprečiti s cepljenjem,
3. spodbujati usposabljanje in izobraževanje zdravstvenih delavcev o problemu protimikrobne odpornosti,
  4. obveščati širšo javnost o pomenu preudarne rabe protimikrobnih sredstev (29).

## **PRAKTIČNI VIDIKI NADZORA NAD ŠIRJENJEM ODPORNOSTI V BOLNIŠNICAH:**

Glede na to, da v kratkem ni pričakovati novih antibiotikov, je treba problem odpornosti reševati na druge načine. CDC (*angl.* Centres for Diseases Control) priporoča štiri strategije:

- a) Izvajati prakse preprečevanja in obvladovanja okužb,
- b) Izboljšati zmogljivost laboratorija za prepoznavanje odpornih bakterij,
- c) Izboljšati uporabo antibiotikov, vključno z zagotavljanjem dostopa,
- d) Uvesti sisteme za spremljanje in sledenje odpornosti, vodenje preventivnih strategij in poročanje o rezultatih na lokalni in globalni ravni (30).

Medtem ko vsa uporaba protimikrobnih zdravil prispeva k razvoju odpornosti, je glavni krivec za naraščajočo odpornost neustrezna uporaba. Da bi lahko opredelili, kaj sploh je neustrezna uporaba antibiotikov, moramo imeti jasno razumevanje, kaj pomeni ustrezna, pravilna ali odgovorna raba. Definicija smotrne rabe zdravil po Svetovni zdravstveni Organizaciji (SZO) pravi, da bolniki prejemajo zdravila, ki ustrezajo njihovim kliničnim potrebam v odmerkih, ki ustrezajo njihovim individualnim potrebam, za ustrezno časovno obdobje in po najnižji ceni zanje in za skupnost. SZO je uvedla koncept odgovorne uporabe zdravil, kar pomeni, da je treba dejavnosti, zmogljivosti in obstoječe vire deležnikov zdravstvenega sistema uskladiti, da se zagotovi, da bolniki prejmejo prava zdravila ob pravem času, jih ustrezno uporabljajo in imajo koristi od njih (30). Elementi odgovornega predpisovanja antibiotikov

po mnenju mednarodnega konsenzusa, narejenega na podlagi sistematičnega pregleda literature in z vključevanjem različnih deležnikov, so prikazani v Tabeli 1.

Tabela 1. Elementi odgovornega predpisovanja antibiotikov (31).

|  |
|--|
| Uporaba mikrobioloških diagnostičnih orodij  |
| Uporaba antibiotikov samo za preprečevanje ali zdravljenje okužb, za katere je zdravljenje z antibiotiki dokazano koristno.  |
| Izbira antibiotikov glede na njihovo protibakterijski delovanje.   |
| Izbira antibiotikov glede na njihov protibakterijski spekter (čim bolj ozek).  |
| Odmerek in pogostost odmerjanja protimikrobnega zdravila na podlagi razpoložljivega znanja o farmakokinetiki/farmakodinamiki (zagotavljanje zadostnih prostih koncentracij antibiotika na mestu okužbe). |
| Upoštevanje najkrajšega možnega trajanja zdravljenja, ki temelji na dokazih.   |
| Izbira ustrezne poti (npr. parenteralno ali peroralno) glede na antibiotik, resnost ali vrsto okužbe in značilnosti bolnika.   |
| Pravočasno dajanje antibiotikov.   |
| Izbira antibiotikov ob upoštevanju možnih interakcij z drugimi zdravili.   |
| Izbira antibiotika z najmanjšo možno toksičnostjo.   |
| Izbira antibiotika z najmanjšim tveganjem sekundarnih okužb, kot je driska, ki jo povzroča <i>C. difficile</i> .   |
| Popolno dokumentiranje režima zdravljenja z antibiotiki, vključno z navedbo v zdravstveni kartoteki.   |
| Zagotavljanje sodelovanja bolnika.   |
| Optimizacija bolnikovega izida (zmanjšana obolevnost, umrljivost in dolžina bivanja v bolnišnici) z zdravljenjem ali preprečevanjem bakterijskih okužb.  |
| Zagotavljanje dostopa in redne razpoložljivosti kakovostnih antibiotikov.  |

|   |
|---|
| Ohranjanje učinkovitosti antibiotikov za prihodnost.  |
| Uporaba lokalnih podatkov o odpornosti proti antibiotikom za smernice o empiričnem predpisovanju antibiotikov.  |
| Zagotavljanje izobraževalnih programov o uporabi antibiotikov od otroštva za javnost in vse ustrezne strokovnjake, vključno s pripravniki v učnih načrtih za zdravstveno varstvo. |
| Uporaba razpoložljivega strokovnega znanja in virov o nalezljivih boleznih.   |
| Zagotavljanje izobraževalnih programov o uporabi antibiotikov tako za splošno javnost kot za vse relevantne strokovnjake, vključno s pripravniki.                                 |
| Varno odstranjevanje neuporabljenih antibiotikov in odpadkov, ki vsebujejo antibiotike, da se prepreči selekcija odpornosti v okolju.   |

Mednarodna skupina strokovnjakov s področja smotrne rabe antibiotikov je opravila pregled literature, da bi identificirala tudi ključne elemente, pomembne za globalno vzpostavitev programa smotrne rabe antibiotikov v bolnišnicah. Ovrednotili so jih z uporabo strukturiranega modificiranega soglasja s postopkom Delphi in z uporabo dvofaznih spletnih poglobljenih vprašalnikov. V postopku konsenza je sodelovalo 15 strokovnjakov iz 13 držav šestih celin. Pregled literature je identificiral sedem ključnih elementov in z njimi povezanih 29 elementov kontrolnega seznama. Teh 7 ključnih elementov je:

1. Podpora vodstva bolnišnice – nanaša se na upravljanje programa s strani vodstvenih delavcev bolnišnice in določa, kako vodstvo bolnišnice podpira program nadzora protimikrobnih zdravil (vključevanje protimikrobnega skrbništva med prednostne cilje in ključne kazalnike uspešnosti z zagotavljanjem finančne in kadrovske podpore ter z informacijsko podporo).
2. Odgovornost – zadolženost (uradni/pisni program/strategija nadzora protimikrobnih zdravil, formalna organizacijska multidisciplinarna struktura z vodjo dejavnosti in dokumentom, ki opredeljuje vloge, postopke sodelovanja in odgovornosti članov skupine za nadzor protimikrobnih zdravil).
3. Znanje iz obvladovanja okužb (laboratorijske in slikovne storitve na področju obvladovanja okužb, usposobljeni zdravstveni delavci).
4. Izobraževanje in usposabljanje (dostopnost izobraževalnih virov, trajno usposabljanje).
5. Druge aktivnosti (ukrepi), usmerjeni na odgovorno uporabo protimikrobnih sredstev (multidisciplinarna skupina za nadzor protimikrobnih zdravil,

ustrezna informacijska podpora, protimikrobni formular, posodobljena priporočila za obvladovanje okužb (diagnoza, preprečevanje in zdravljenje), ki temeljijo na mednarodnih/nacionalnih smernicah in lokalni občutljivosti, za pomoč pri izbiri protimikrobnih zdravil (indikacija, sredstvo, odmere, pot, trajanje) za pogosta klinična stanja, pisna politika, ki od predpisovalcev zahteva, da v zdravstveni dokumentaciji dokumentirajo načrt protimikrobnega zdravljenja, in vključuje indikacijo, ime, odmere, trajanje, pot in interval dajanja; pregled/revidiranje poteka zdravljenja za določene protimikrobne učinkovine ali klinična stanja; lahko dostopno svetovanje glede protimikrobnih zdravil, redni obiski oddelkov, osredotočeni na okužbe, in predpisovanje protimikrobnih zdravil).

6. Nadzor in spremljanje: spremljanje kakovosti uporabe protimikrobnih zdravil na ravni enote in/ali celotne bolnišnice; skladnost z enim ali več posebnimi posegi, ki jih je uvedla skrbniška ekipa; spremljanje stopnje občutljivosti na antibiotike za vrsto ključnih bakterij, spremljanje količine predpisanih/razdeljenih/kupljenih protimikrobnih zdravil na ravni enote in/ali celotne bolnišnice.
7. Poročanje in povratna informacija (poročila o količini predpisanih/izdanih/kupljenih protimikrobnih zdravil, poročila o stopnjah občutljivosti za antibiotike za posamezne ustanove, rezultati revizij/pregledov kakovosti/ustreznosti uporabe protimikrobnih zdravil deliti z zdravniki, ki jih predpisujejo, z zdravniki in vodstvom bolnišnice) (32).

Ker se razvoj protimikrobne odpornosti ne ustavlja, ampak se celo povečuje, je postalo očitno, da je treba izboljšati predpisovanje antibiotikov in tako ohraniti njihovo delovanje. Nadzorovana raba antibiotikov (*angl.* antibiotic stewardship) je sklop ukrepov, s katerimi skušamo zagotoviti odgovorno rabo antibiotikov. Nadzorovana raba se nanaša na antibiotike, a so načela podobna tudi pri drugih protimikrobnih zdravilih (33).

Obstajajo različni pristopi k nadzoru in omejevanju rabe antibiotikov pri hospitaliziranih bolnikih (34). Omejitev uporabe antibiotikov, tj. zahteva po odobritvi antibiotika s strani infektologa, je lahko ena od učinkovitih metod nadzora. Za izboljšanje uporabe antibiotikov so bili zasnovani številni takšni pristopi, ki vključujejo telefonsko odobritev infektologa, samodejne prekinitve dobave antibiotika po določenem času in naročilnice za antibiotike, ki zahtevajo utemeljitev predpisanega zdravila. Ocena učinkovitosti teh programov pa je težka. Vpliv na protimikrobno odpornost je odvisen od vrste omejenih antibiotikov in od vrste bakterije. Sistematični pregled literature, objavljen aprila 2021, na primer ni dokazal, da omejevanje karbapenemov ali cefalosporinov tretje generacije vodi do zmanjšanja razširjenosti odpornosti proti antibiotikom med enterobakterijami, nefermentativnimi po Gramu negativnimi bacili ali po Gramu pozitivnimi bakterijami pri hospitaliziranih

bolnikih. Kljub temu pa lahko zmanjšanje uporabe fluorokinolonov in piperacilin-tazobaktama zmanjša odpornost pri nefermentativnih po Gramu negativnih bacilih (35).

Kroženje ali rotiranje antibiotikov (tj. načrtovano menjavanje različnih razredov antibiotikov) je bilo opisano kot pomembna strategija za zmanjšanje odpornosti. Cilj kroženja ali rotacije antibiotikov je trajnostno zmanjšanje ali stabilizacija protimikrobne odpornosti z zaporednimi bodočimi spremembami pritiskov selekcije antibiotikov, ki preprečujejo izbiro specifičnih lastnosti odpornosti in s tem organizmov. Dejansko lahko kroženje antibiotikov v enotah z visokim tveganjem uspešno spremeni vzorce odpornosti in koncept kroženja je teoretično prepričljiv. Njegova uporabnost pa je lahko omejena zaradi pomislov glede praktične uporabnosti in trajnosti genov za odpornost (36).

Izvajanje smernic ali protokolov za uporabo antibiotikov se je izkazalo kot formalno sredstvo za doseganje ciljev ustrezne uporabe antibiotikov, omejevanje nepotrebne uporabe antibiotikov in posledično izboljšanje profilov občutljivosti na antibiotike. Računalniška programska oprema lahko pomaga pri ustrezni izbiri antibiotikov. Računalniški sistemi za podporo odločanju lahko premagajo številne ovire za upoštevanje smernic z izboljšanjem dostopnosti in zagotavljanjem individualiziranih priporočil, podprtih s podatki o bolnikih. Pri oblikovanju teh sistemov se morajo mešane klinične in informacijskotehnoške ekipe osredotočiti na prijaznost do uporabnika, ergonomijo, integracijo delovnega toka in preglednost procesa odločanja (37).

Število raziskav, ki se ukvarjajo s programi smotrne rabe antibiotikov, narašča. Ena glavnih težav pri načrtovanju posega za zmanjšanje neustrezne uporabe antibiotikov v zdravstvenih ustanovah je, da so klinične študije pogosto omejene s pristranskostjo pri izbiri, z majhnimi velikostmi vzorcev, omejitvijo na eno samo ustanovo, neustreznimi izhodiščnimi točkami pred opazovanjem in po opazovanju, in z nezmožnostjo spoprijemanja z motečimi dejavniki (38).

## ZAKLJUČEK

Odpornost bakterij proti antibiotikom narašča in predstavlja resno grožnjo, novih antibiotikov pa ni na obzoru. Učinkovitost trenutno dostopnih antibiotikov je možno ohraniti le z uporabo vseh ukrepov smotrnega predpisovanja antibiotikov in z upoštevanjem načel preprečevanja bolnišničnih okužb. Za optimalno in ustrezno rabo antibiotikov je potreben skupen napor ne samo klinikov, ampak tudi vseh, ki sodelujejo pri izdelavi mnenj, navodil, smernic kakor tudi vodstvenih struktur v bolnišnici, državi in širši skupnosti. Na empirično izbiro antibiotika vpliva mesto okužbe in to, ali je okužba pridobljena v domačem ali bolnišničnem okolju. Poznati moramo lokalne podatke o

odpornosti mikroorganizmov in pogostosti posameznih mikroorganizmov pri določenih okužbah. Zavedati se moramo, da zaradi porasta odpornosti raste poraba določenih skupin antibiotikov, zlasti antibiotikov širokega spektra, zato narašča tveganje za selekcijo odpornih bakterij.

## LITERATURA

1. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>; [Dostopano: 22. 08. 2023].
2. Pirš M, Križan-Hergouth V, Maver Vodičar P, Seme K, Švent-Kučina N, Velimirovič I. Letno poročilo o občutljivosti bakterij za antibiotike UKC Ljubljana 1. 1.–31. 12. 2020. Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani Dosegljivo na: [http://www.intranet.kclj.si/admin/dokumenti/00002e03-00004cad-letno\\_porocilo\\_ukc\\_2020\\_fin\(1\).pdf](http://www.intranet.kclj.si/admin/dokumenti/00002e03-00004cad-letno_porocilo_ukc_2020_fin(1).pdf); [Dostopano: 22. 08. 2023].
3. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial%20resistance%20surveillance%20in%20Europe%202023%20-%202021%20data.pdf>. [Dostopano: 29. 08. 2023].
4. Kolman J, Lejko-Zupanc T, Kotnik-Kevorkjan B, Klavs I, Korošec A, Serdt M. Prevalenca proti antibiotikom odpornih povzročiteljev bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. Med Razgl. 2013; 52 (Suppl 6): 23–8.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Dosegljivo na: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>. [Dostopano: 29. 08. 2023].
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2016–2017. Stockholm: ECDC; 2023. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-point-prevalence-survey-2016-2017.pdf>. [Dostopano: 29. 08. 2023].
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, second update – 26 September 2019. ECDC: Stockholm; 2019. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-rev-2.pdf>. [Dostopano: 22. 08. 2023].
8. Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, et al. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. Euro Surveill. 2019; 24 (9).
9. Pirš M, Štrumbelj I. Bodo enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze, ušle izpod nadzora? Dosegljivo na: [https://www.pharmonia.si/bodo-enterobakterije-ki-izlocajo-karbapenemaze-usle-izpod-nadzora/?login\\_token=kUy1UAwyZ8Keb6R4LNVgUjss6eIMxNwnuaCDWFNefnOg0TCL89DhN8DsjEg1623326255](https://www.pharmonia.si/bodo-enterobakterije-ki-izlocajo-karbapenemaze-usle-izpod-nadzora/?login_token=kUy1UAwyZ8Keb6R4LNVgUjss6eIMxNwnuaCDWFNefnOg0TCL89DhN8DsjEg1623326255). [Dostopano: 29. 08. 2023].
10. Paragi M, Čižman M, Kastrin T, Mioč V, Slovenska skupina za meningitise. Občutljivost pnevmokokov za antibiotike v Sloveniji in pristop k zdravljenju. V: Beović M, Strle F, Tomažič J, ur. Infektološki simpozij; 2011, marec; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Klinični Center, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta; 2011: 11–20.

11. Hanberger H, Walther S, Leone M, Barie PS, Rello J, Lipman J, et al. Increased mortality associated with methicillin-resistant (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38 (4) : 331–5.
12. Cheah AL, Spelman T, Liew D, Peel T, Howden BP, Spelman D, et al. Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19 (4): E181-9.
13. Frakking FN, Rottier WC, Dorigo-Zetsma JW, van Hattem JM, van Hees BC, Kluytmans JA, et al. Appropriateness of empirical treatment and outcome in bacteremia caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57 (7): 3092–9.
14. Shamsrizi P, Gladstone BP, Carrara E, Luise D, Cona A, Bovo C, Tacconelli E. Variation of effect estimates in the analysis of mortality and length of hospital stay in patients with infections caused by bacteria-producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020; Jan 20;10(1):e030266; Dosegljivo na: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/1/e030266.long>. [Dostopano: 29. 08. 2023].
15. Montero MM, López Montesinos I, Knobel H, Molas E, Sorli L, Siverio-Parés A, et al. Risk factors for mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: What is the influence of XDR phenotype on outcomes? *J Clin Med*. 2020; 9(2):514.
16. Babu KV, Visweswaraiah DS, Kumar A. The influence of Imipenem resistant metallo-beta-lactamase positive and negative *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infections on mortality and morbidity. *J Nat Sci Biol Med*. 2014; 5 (2):345–51.
17. AliMohammadi A, Chezani-Sharahi N, Hezaveh ZA, Abbasi E, Shariati A, Ghaznavi-Rad E. The significant role of carbapenems-resistant *Acinetobacter Baumannii* in mortality rate of patients with COVID-19. *Vacunas*. 2023; 24 (1):13–18.
18. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (Suppl 1):1–55.
19. Ntagiopoulos PG, Paramythiotou E, Antoniadou A, Giamarellou H, Karabinis A. Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms in an intensive care unit in Greece. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30 (4): 360–5.
20. Altunsoy A, Aypak C, Azap A, Ergönül Ö, Balık I. The impact of a nationwide antibiotic restriction program on antibiotic usage and resistance against nosocomial pathogens in Turkey. *Int J Med Sci*. 2011; 4 (4): 339–44
21. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2; (4):CD003543. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 09;2:CD003543.
22. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 9;2(2):CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4.
23. Tacconelli E, Górska A, De Angelis G, Lammens C, Restuccia G, Schrenzel J, et al. Estimating the association between antibiotic exposure and colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacteria using machine learning methods: a multicentre, prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26 (1):87–94



24. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (9): 2459–68.
25. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim W. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81 (2): 266–75.
26. Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2023; 4: e179–91; Dosegljivo na: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2666-5247%2822%2900355-X>. [Dostopano: 29. 8. 2023].
27. Patel A, Emerick M, Cabunoc MK, Williams MH, Preas M, Schrank G, et al. Rapid Spread and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patient Care Unit. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27 (4): 1234–7.
28. Lejko-Zupanc T. Covid-19 in pojavnost okužb z odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami-vzroki in posledice. V: Jereb M. ur. Okužbe pri kritično bolnih: okužbe osrednjega živčevja in okužbe z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami: [8. izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih]; 2021, april; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za infektologijo pri SZD, Slovensko združenje za intenzivno medicino, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta; 2021: 64–71.
29. Council recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. Dosegljivo na: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:034:0013:0016:EN:PDF>. [Dostopano: 29. 8. 2023].
30. CDC. Global Strategies to Fight Antibiotic Resistance. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/drugresistance/intl-activities/global-strategies.html>; [Dostopano 16. 8. 2023].
31. Monnier AA, Eisenstein BI, Hulscher ME, Gyssens IC, DRIVE-AB WP1 group. Towards a global definition of responsible antibiotic use: results of an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl 6): vi3–vi16.
32. Pulcini C, Binda F, Lamkang, AS, Zeng M, Gandra S, Laxminarayan R et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. *CMI*; 2019: 25, (1): 20–25.
33. Beović B. Vpliv antibiotičnega zdravljenja na pojav odpornosti proti antibiotikom – pomen nadzorovane rabe antibiotikov. V: Jereb M. ur. Okužbe pri kritično bolnih: okužbe osrednjega živčevja in okužbe z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami: [9. izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih]; 2022, april; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za infektologijo pri SZD, Slovensko združenje za intenzivno medicino, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta; 2021: 107–11.
34. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019; 8:35. doi: 10.1186/s13756-019-0471-0.
35. Schuts EC, Boyd A, Muller AE, Mouton JW, Prins JM. The Effect of Antibiotic restriction programs on prevalence of antimicrobial resistance: A systematic review and meta-analysis, *Open Forum Infectious Diseases* 2021; 8(4). Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab070>. [Dostopano 31. 08. 2023].
36. Raymond B. Five rules for resistance management in the antibiotic apocalypse, a road map for integrated microbial management. *Evol Appl.* 2019; 12 (6):1079–91.

37. Catho G, Centemero NS, Catho H, Ranzani A, Balmelli C, Landelle C, on the behalf of the Q-COMPASS study group. Factors determining the adherence to antimicrobial guidelines and the adoption of computerised decision support systems by physicians: A qualitative study in three European hospitals. *Int J Med Inform.* 2020;141:104233. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104233. Epub 2020 Jul 13.
38. Ahmad NJ, Althemery AU, Haseeb A, Yusuf RF, Hassali AA, Khan AH. Inclining trend of the researchers interest in antimicrobial stewardship: A systematic review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020 ;12(1):11–15.

# **POMEN HITRE DETEKCIJE VEČKRATNO ODPORNIH BAKTERIJ ZA PREPREČEVANJE NJIHOVEGA ŠIRJENJA**

## **IMPORTANCE OF EARLY DETECTION AND PREVENTION OF SPREAD OF MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA**

Andrej Golle

### **IZVLEČEK**

Širjenje večkratno odpornih bakterij predstavlja resno grožnjo za zdravljenje bolnika, saj zoži nabor ustreznih protimikrobnih zdravil, podaljša bolnišnično zdravljenje, prispeva k večji smrtnosti in obolevnosti ter viša stroške zdravljenja. Za preprečevanje širjenja je pomembno zgodnje odkrivanje bolnikov, ki so kolonizirani ali okuženi z večkratno odpornimi bakterijami, strogi ukrepi kontaktne izolacije, upoštevanje ukrepov bolnišnične higiene in smotno predpisovanje antibiotikov. Zgodnje odkrivanje bolnikov še vedno temelji na uporabi konvencionalnih relativno počasnih metod, ki potrebujejo od odvzema kužnine do rezultata tri ali več dni. Na določenih stopnjah lahko te metode dopolnimo s hitrimi fenotipičnimi ali genotipičnimi metodami, ki ta čas nekoliko skrajšajo. V omejenem obsegu lahko nekatere molekularne metode neposredno uporabimo na kužnini in tako čas do rezultata preiskave skrajšamo na eno do dve uri. Molekularne metode so visoko specifične in visoko občutljive, vendar je njihova slabost v tem, da zaznajo le molekularno znane vrste odpornosti, medtem ko dolgotrajnejše fenotipične metode zaznajo tudi vrste odpornosti, katerih molekularnih temeljev ne poznamo. Hitre molekularne metode imajo svoje mesto v algoritmih iskanja klicenoscev, kadar vemo, kaj iščemo, in v primerih sindromske diagnostike, kjer podajo dragocene informacije za usmerjeno zdravljenje in tako prispevajo k smotni rabi antibiotikov.

**Ključne besede:** protimikrobna zdravila, hitre metode, večkratno odporne bakterije, karbapenemaze, MRSA.

## ABSTRACT

The spread of multi-resistant bacteria means a serious threat to patient treatment, as it narrows the range of appropriate antimicrobial drugs, prolongs hospital treatment, contributes to greater mortality and morbidity, and increases treatment costs. Important measures to prevent the spread of multi-resistant bacteria are early detection of patients who are colonized or infected with multi-resistant bacteria, strict contact isolation, adherence to hospital hygiene and prudent use of antibiotics. Early detection of patients is based on the use of conventional, relatively slow methods, which require 3 or more days from sample collection to result. At certain diagnostic points, we can additionally introduce rapid phenotypic or genotypic methods, which shorten the time required for results. Some molecular methods can be used directly on clinical samples, thus shortening the time to the test result on one to two hours. Molecular methods are highly specific and sensitive, their weakness is that they can detect only already known types of molecular resistance, while phenotypic methods also detect types of resistance whose molecular basis is unknown. Rapid molecular methods have their place in microbiological diagnostic when we know what we are looking for and in cases of syndromic diagnostics, where they provide valuable information for targeted treatment and thus contribute to the prudent use of antibiotics.

**Key words:** antimicrobial drugs, rapid methods, multi-resistant bacteria, carbapenemases, MRSA.

## UVOD

Širjenje večkratno odpornih bakterij (VOB) je resen naraščajoč javnozdravstveni in klinični problem. Pri zdravljenju okužb, ki jih povzročajo VOB, smo omejeni na bistveno manj protimikrobnih zdravil, posledično je zdravljenje takšnih okužb manj učinkovito, spremljata ga večja obolevnost in smrtnost, zahteva daljši čas zdravljenja v bolnišnici in je dražje (1, 2). Za preprečevanje prenosa VOB v zdravstvenih organizacijah (ZO) upoštevajo vnaprej izdelana navodila oz. protokole, ki jih izdelajo bodisi službe za preprečevanje bolnišničnih okužb ali so del nacionalnih smernic oz. priporočil. Med osnovne ukrepe za preprečevanje prenosov okužb z VOB sodijo zgodnje odkrivanje nosilcev, ukrepi kontaktne izolacije, upoštevanje standardnih zaščitnih ukrepov in smiselna poraba ter nadzor nad porabo antibiotikov. Bolnike, kjer utemeljeno sumimo, da so kolonizirani z VOB, preventivno izolirajo, praviloma od začetka hospitalizacije do prejema dveh negativnih mikrobioloških izvidov (3). Za učinkovito preprečevanje širjenja potrebujemo hitrejše metode za detekcijo VOB (2)

S stališča preprečevanja širjenja VOB so epidemiološko najpomembnejše po Gramu negativne bakterije, ki izločajo karbapenemaze, to so hidrolaze, ki razgrajujejo karbapeneme. Med njimi najdemo bakterije reda *Enterobacterales* (angl.: carbapenem-resistant enterobacteriaceae-carbapenem producing, CRE-CP) in po Gramu negativne nefermentativne bacile, med katerimi predstavljata najbolj resen problem *Pseudomonas aeruginosa* (angl.: carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* – carbapenemase producing, CRPs-CP) in *Acinetobacter baumannii* (angl: carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* – carbapenemase producing, CRAb-CP). Karbapenemaze se nahajajo na prenosljivih genetskih elementih, kot so plazmidi, integroni in transpozoni (2), kar jim omogoča učinkovito horizontalno širjenje. Med skupino po Gramu negativnih VOB so s stališča preprečevanja okužb, povezanih z zdravstvom in preprečevanjem širjenja večkratno odpornih bakterij, pomembne še enterobakterije, ki izločajo beta-laktamaze širokega spektra (angl. extented specter beta-lactamase, ESBL) (4). Pri po Gramu pozitivnih bakterijah je odpornost pogostejša kot z izločanjem encimov, ki razgrajujejo protimikrobna zdravila, posredovana z mutacijami, ki preprečijo vezavo zdravila na mesto njegovega učinkovanja. Epidemiološko najpomembnejše VOB med po Gramu pozitivnimi bakterijami so proti meticilinu odporen *Staphylococcus aureus* (angl.: methycilin resistan *Staphylococcus aureus*, MRSA) in proti vankomicinu odporni enterokoki (angl.: vankomicin resistant enterococci, VRE). VOB se širijo klonalno, z neposrednimi ali posrednimi stiki ob neupoštevanju načel bolnišnične higijene. Genske determinante bakterijske odpornosti pa se med bakterijami širijo horizontalno preko prenosljivih genskih elementov, ki si jih lahko izmenjujejo bakterije iste ali tudi različnih vrst (4,5).

Večkratno odporne bakterije iščemo iz nadzornih kužnin bolnikov običajno z uporabo gojitvenih – konvencionalnih metod, ki jih lahko po potrebi dopolnjevamo z modernejšimi metodami ter tako skrajšamo čas, potreben od odvzema kužnine do rezultata. Metode, ki jih uporabljamo za dopolnjevanje konvencionalnih metod detekcije, so metode, ki potrebujejo predhodno osamitev bakterij v celični kulturi, sem sodijo: masna spektrometrija – MALD-TOF (angl. Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight, MALDI-TOF), molekularne metode, ki temeljijo na pomnoževanju nukleinskih kislin (angl.: NAAT, nucleic acid amplification tests), molekularne metode, ki temeljijo na hibridizaciji, kolorimetrične metode, imunokromatografske metode in metode sekvenciranja celotnega genoma.

V nekaterih primerih lahko konvencionalne metode nadomestimo z molekularnimi metodami, ki potrjujejo genske determinante odpornosti neposredno v kužnini in ne potrebujejo čiste bakterijske kulture.

## KONVENCIONALNE METODE ODKRIVANJA NOSILCEV VEČKRATNO ODPORNIH BAKTERIJ

Detekcija VOB iz nadzornih kužnin praviloma temelji na uporabi konvencionalnih gojitvenih metod z uporabo obogatitvenih in selektivno diferencialnih – kromogenih gojišč (6). Te fenotipične metode so ob pravilnem odvzemu ustreznih kužnin visoko občutljive in dobro specifične, izvedbeni parametri pa so pogosto odvisni od izbire gojišča (7, 8, 9). Njihova slabost je čas od odvzema kužnine do končnega rezultata, ki ob hkratni izvedbi antibiograma in potrditvenih testov preseže tudi tri dni (6), vendar pa nam gojitvene metode omogočajo izvedbo standardiziranega testiranja občutljivosti in kulturo za tipizacijo in nadaljnje proučevanje mikroorganizma.

Metode, s katerimi pospešimo mikrobiološko diagnostiko VOB, prikazuje tabela 1.

Čas od odvzema kužnine do pridobitve rezultata je bistveno skrajšala uporaba MALDI-TOF metode za identifikacijo povzročitelja iz kulture. Še več, pri okužbah krvi nam MALDI-TOF omogoča celo neposredno identifikacijo povzročitelja iz pozitivne hemokulturne stekleničke (10). MALDI-TOF je diagnostična metoda, ki temelji na masni spektrometriji. Pri izvedbi preiskovano maso vključimo v matriks in jo nato z laserjem ioniziramo v nabite molekule, ki potujejo skozi električno polje do detektorja. Ta izmeri razmerje med maso, nabojem in prepotovano dolžino molekule. Na osnovi parametrov, ki jih izmeri detektor, računalniški program ustvari masni spekter, ki nato z ustrežno programsko opremo primerja z že znanimi profili v podatkovni zbirki – knjižnici (11, 12). Na tak način na osnovi celičnih proteinov lahko analiziramo čiste bakterijske kulture do nivoja vrste v zelo kratkem času. S tem bistveno, za vsaj 24 ur, skrajšamo čas identifikacije do posamične bakterijske vrste.

S posebno programsko opremo lahko z metodo MALDI-TOF detektiramo odpornost proti karbapenemom in proti cefalosporinom III. generacije, tako da spremljamo hidrolitično razgradnjo karbapenema oz. cefalosporina v prisotnosti bakterijske kulture (13).

Pomemben napredek v časovni dosegljivosti rezultatov testiranja občutljivosti za protimikrobna zdravila med fenotipičnimi metodami predstavlja standardizirana hitra metoda določanja občutljivosti neposredno iz pozitivne hemokulturne stekleničke – RAST (angl.: rapid antimicrobial susceptibility testing – RAST), ki je optimizirana za določanje občutljivosti najpogostejših povzročiteljev okužb krvi *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium* in *A. baumannii*. Rezultati občutljivosti, pridobljeni z RAST, so na voljo v 4 do 6 urah, metoda nam tudi pokaže, ali je povzročitelj večkratno odporna bakterija, in omogoča prilagoditev protimikrobnega zdravljenja (14,15).

## **DRUGE FENOTIPIČNE METODE ZA HITRO DETEKCIJO VEČKRATNO ODPORNIH BAKTERIJ**

Med fenotipičnimi metodami, ki omogočajo hitro zaznavo mehanizmov odpornosti, je treba omeniti še visoko občutljiv in specifičen antigenski test za detekcijo za spremenjeni PBP2a protein pri *S. aureus*, ki je odporen proti meticilinu, (16) in test z lateralnim tokom za antigensko detekcijo karbapenemaz (17), ESBL iz skupine CTX-M (18) in odpornosti na kolistin (19) iz čiste bakterijske kulture.

Tvorbo karbapenemaz iz čiste kulture lahko dokažemo tudi z nekaterimi kolorimetričnimi testi, kot je npr. Carba NP, ali beta-Carba, kjer se hidroliza karbapenema prikaže s spremembo barve gojišča. Rezultat testa je na voljo v manj kot 2 urah. Izvedbene značilnosti kolorimetričnih testov so odvisne od številnih dejavnikov (uporabljena gojišča, vrsta bakterije, inokulum itd.), ob uvedbi jih mora laboratorij verificirati in optimizirati, niso vedno primerni za detekcijo karbapenemaz pri vseh vrstah (20, 21).

## **MOLEKULARNE METODE**

Prisotnost genov, ki nosijo zapise za odpornost proti protimikrobnim zdravilom, lahko dokazujemo z molekularnimi metodami za zaznavo nukleinskih kislin. Te metode lahko temeljijo na hibridizaciji ali pa na pomnoževanju nukleinskih kislin, ki mu nato sledi zaznava pomnožene tarčne nukleinske kisline z označenimi lovkami oz. sondami. Nekatero molekularno teste lahko izvajamo neposredno iz kužnine, za druge potrebujemo čisto kulturo (2,6). Rezultat je pri molekularnih metodah, ki jih izvajamo neposredno iz kužnine, na voljo v nekaj urah, metode so visoko občutljive, specifične in reproducibilne (6).

Za molekularno detekcijo je nujno, da gene oz. mutacije, ki posredujejo protimikrobno odpornost, poznamo (2). Zato na novo porajajočih se mehanizmov odpornosti s temi metodami ne bomo zaznali, pomembno pa je tudi razumeti, da prisotnost določenega gena ne pomeni nujno, da se ta gen tudi izraža (22).

Prednost standardiziranih fenotipičnih metod pred molekularnimi je v tem, da fenotipične metode praviloma zaznajo odpornost bakterij, vključno s porajajočimi se vrstami odpornosti (2).

## **HIBRIDIZACIJSKE METODE**

Hibridizacijske metode so temelj za detekcijo genov, povezanih s protimikrobno odpornostjo v mikromrežah. S temi metodami lahko s posamičnim testom simultano detektiramo veliko število genov, kar predstavlja prednost glede

na metode, ki temeljijo na pomnoževanju nukleinskih kislin, kjer nas zlasti omejujeta optimizacija hkratne PCR reakcije in omejeno število barvil, ki jih lahko vežemo na sonde (23). Detekcija genov z mikromrežami lahko zajame tako detekcijo genov, ki posredujejo odpornost, in simultano detekcijo genov, ki so specifični za različne mikroorganizme (24,25).

### **METODE, KI TEMELJIJO NA POMNOŽEVANJU NUKLEINSKIH KISLIN**

Na voljo je več metod pomnoževanja nukleinskih kislin (26). Pri vsakodnevnem delu v kliničnih mikrobioloških laboratorijih prevladuje uporaba verižne reakcije s polimerazo v realnem času (RT-PCR) (6). Tehnologija je v osnovi zelo prilagodljiva, zato ob novo odkritih genih, ki so povezani z odpornostjo, lahko hitro vpeljemo nove metode (27). Praviloma se uporabljajo metode, ki se na trgu pojavljajo v formatu večkratnega PCR – ta omogoča zaznavo omejenega števila rezistenčnih dejavnikov, ali pa v sklopu sindromske diagnostike, kjer je molekularna detekcija odpornosti del širšega panela testa, ki detektira tudi povzročitelje. Uporaba formatov, ki omogočajo sindromsko diagnostiko, ni primerna in cenovno upravičena za ugotavljanje kolonizacije ob sprejemu bolnika. Pri samem kliničnem delu pa nam sindromski postopek pomaga pri hitri spoznavi povzročitelja in pri detekciji nekaterih genov, ki posredujejo odpornost, ter vpliva na smiselno rabo protimikrobnih zdravil, in na tak način prispeva k preprečevanju širjenja VOB (2,28).

Na tržišču dostopni PCR testi so običajno validirani za skupino genov/mikroorganizmov in za neposredno uporabo določenih kužnin.

#### ***Brisi kože***

Brisi kože so ustrezní vzorec za molekularno ugotavljanje kolonizacije z MRSA in MSSA. Med tržno dostopnimi diagnostičnimi kompleti pogosto navajajo Cepheidov Xpert MRSA/SA SSTI test. Z njimi ugotavljamo gene, značilne za *S. aureus* (npr. spa), *mecA* – gen, ki posreduje odpornost proti meticilinu in mesto insercije genske kasete v kromosom (SCCmec). Test je visoko senzitivni, visoko specifični ter ima visoko NNV (negativno napovedno vrednost) – 94 %, in je primeren za potrjevanje, da bolnik ni nosilec MRSA (29).

#### ***Brisi nosa***

Na voljo je več tržno dostopnih diagnostičnih kompletov, ki omogočajo hitro zaznavo kolonizacije z MRSA iz brisov nosa. Odpornost proti meticilinu pri MRSA posreduje bodisi gen *mecA* oz. *mecC*, ki kodirata spremenjene penicilin vezajoče se proteine. Gena se preko kromosomske kasete, ki sodi med prenosljive genske elemente, integrirata v kromosom *S. aureus* (2). Na



voljo so testi proizvajalcev Cepheid, BD diagnostic, Roche idr. Vsi detektirajo gen *mecA*, nekateri tudi gen *mecC* in insercijsko mesto – *SCCmec* v kombinaciji z genom *attB* oz. *orfX*. Na tržišču so dostopni testi različnih proizvajalcev, vsi imajo podobne izvedbene značilnosti z visoko specifičnostjo in senzitivnostjo ter visoko NNV. Test se uporablja za detekcijo kolonizacije, na osnovi katere lahko bolnike kohortno izoliramo, prav tako pa tudi za preoperativno presejanje bolnikov pri kirurških posegih na sklepkih, hrbtenici, srcu (29-31).

### **Brisi rektuma**

Iz brisov rektuma lahko z molekularnimi metodami potrjujemo prisotnost gena, ki pri enterokokih nosi zapis za *vanA* (test Xpert) in tako detektiramo odpornost na vankomicin, in genov, ki nosijo zapise za karbapenemaze iz skupin KPC, VIM, NDM, IMP in OXA-48 (test Xpert Carba-R) (32,33). Testa imata dobro NNV in ju lahko uporabljamo za izključevanje kolonizacije z vankomicin rezistentnimi enterokoki, oziroma z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze. Pri testu Carba R ne dobimo odgovora o vrsti bakterije, potrdimo samo prisotnost/odsotnost gena, ki posreduje odpornost. Test je validiran tudi za potrjevanje genov, značilnih za karbapenemaze iz čistih bakterijskih kultur (29,32). S testom ne moremo izločiti nosilcev bakterij, ki so odporne proti karbapenemom, z drugimi mehanizmi odpornosti.

**Sindromski testi**, ki so na voljo, so validirani za testiranje kužnin iz dihal, sinovijalne tekočine, pozitivnih hemokultur, likvorja. Z njimi zaznavamo posamične povzročitelje in pa tudi genske determinante odpornosti neposredno iz kliničnih kužnin. Za neposredno detekcijo najpogostejših povzročiteljev okužb krvi je na voljo PCR, kombiniran z T2 magnetno resonanco proizvajalca T2Biosystem, ki ima tudi panel za detekcijo najpogostejših genskih determinant odpornosti (29).

## **SEKVENCIRANJE CELOTNEGA GENOMA**

Met metodami za sekvenciranje se zadnja leta prebija v ospredje metoda sekvenciranja celotnega genoma – WGS (angl.: whole genome sequencing, WGS) Z WGS dobimo veliko število odčitkov, ki jih z različnimi računalniškimi programi sestavimo v celoten genom. Iz celotnega nukleotidnega zaporedja mikroorganizma s pomočjo računalniških algoritmov in podatkovnih zbirk, dobimo informacije, ki nam omogočajo natančno tipizacijo, zaznavanje virulencnih dejavnikov in detekcijo genskih determinant odpornosti (34,35). Tipizacija nam je v pomoč pri sledenju virov in določanju izvora okužb. Tako lahko seve ločimo na osnovi polimorfizma posamičnih nukleotidov – SNP (angl.: single nucleotide polymorphism, SNP), ali pa določamo sekvenčne tipe – ST (angl.: sequence type, ST). Ob poznavanju nukleotidnega zaporedja

genov za odpornost nam podatki celotnega genoma omogočijo predvideti odpornost bakterije, vendar tudi pri tej metodi ne moremo ločiti med geni, ki se izražajo, in geni, ki se ne izražajo (28,35).

*Tabela 1: METODE S KATERIMI POSPEŠIMO ODKRIVANJE VEČKRATNO ODPORNIH BAKTERIJ.*

|                                    | <b>Potrebuje kulturo</b>               | <b>Namen</b>  | <b>Vrsta rezultata</b> | <b>Čas dostopnosti rezultata od prispetja kužnine</b> |
|------------------------------------|--|---|------------------------|---|
| MALDI-TOF                          | DA                                     | identifikacija  | končni                 | 24 ur   |
| MALDI-TOF                          | DA                                     | prisotnost encimov za razgradnjo PMZ  | končni                 | 24 ur   |
| antigenske metode                  | DA                                     | potrjevanje antigenov (PBP2a, karbapenemaze, CTX-M ESBL, odpornost na kolistin)                 | končni                 | 24 ur   |
| kolorimetrične metode              | DA                                     | prisotnost encimov za razgradnjo PMZ  | presejalni, potrjujemo | 24 ur   |
| RAST                               | neposredno iz pozitivne HK stekleničke | določitev občutljivosti neposredno iz pozitivnih hemokultur                                     | presejalni, potrjujemo | 4,6 ali 8 ur po pozitivnosti                          |
| hibridizacija                      | DA                                     | določitev GDO, določitev vrste bakterije  | končni                 | 24 ur   |
| NAAT za določitev posamičnih genov | DA                                     | določitev vrste odpornosti iz kulture karbapenemaze: VIM, NDM, IPM, KPC, OXA-48, OXA-23, OXA-24 | končni                 | 24  |
| NAAT za določitev posamičnih genov | NE neposredno iz kužnine               | določitev GDO, včasih določitev bakterijske vrste; MRSA, VRE, karbapenemaze                     | končni                 | 1-3 ure   |

|                          | <b>Potrebuje kulturo</b> | <b>Namen</b>   | <b>Vrsta rezultata</b> | <b>Čas dostopnosti rezultata od prispetja kužnine</b> |
|--------------------------|--------------------------|--|------------------------|---|
| NAAT sindromski pristopi | NE neposredno iz kužnine | določitev povzročitelja in nekaterih GDO   | končni                 | 1-3 ure   |
| WGS                      | DA                       | določitev povzročitelja in vseh znanih GDO, virulenčnih dejavnikov, v raziskavah potrjevanje novih GDO |                        |   |

V tabeli so primerjalno podane metode za pospeševanje diagnostike večkratno odpornih bakterij glede na to, ali metodo izvajamo iz kulture ali neposredno iz kužnine, kaj z njo detektiramo, ali je rezultat dokončen oz. ga moramo še potrditi, in kakšen je čas od prispetja kužnine v laboratorij do rezultata metode.

MALDI-TOF = masna spektrometrija; PMZ = protimikrobno zdravilo; HK = hemokultura; GDO = genska determinanta odpornosti

## **ZAKLJUČEK**

Za preprečevanje širjenja večkratno odpornih bakterij je bistveno hitro odkrivanje bolnikov/oseb, ki so z njimi kolonizirani ali okuženi, kontaktna izolacija teh bolnikov, upoštevanje ukrepov bolnišnične higiene in usmerjena – smotrna raba antibiotikov. Mikrobiologi se kot izvajalci mikrobiološke diagnostike in sodelujoči v timih za preprečevanje bolnišničnih okužb zavedamo, da je ključen dejavnik uspešnosti teh ukrepov tudi zanesljiv in pravočasen rezultat. Zanesljiv hiter rezultat pomeni hitro identifikacijo klicenosca ali bolnika, okuženega z VOB, posledično uvedba kontaktne izolacije oz. ustrezna prilagoditev zdravljenja. Kadar z metodo dokažemo, da bolnik ni klicenosec VOB, na tak način sprostimo mesto v prostorih za izolacijo. Pri bolniku, kjer smo sumili na okužbo z VOB, nam rezultat omogoči, da zamenjamo protimikrobno zdravilo v skladu s smernicami. Ob preprečevanju širjenja VOB s hitrimi metodami je treba omeniti metode sekvenciranja celotnega genoma. Dajejo nam uvid v vse oblike odpornosti in virulenčnih dejavnikov, katerih molekularne mehanizme poznamo, in nam omogočajo določitev sekvenčnih tipov VOB ali še natančnejšo tipizacijo, ki nam omogoča sledenje širjenju in določanje vira okužb.

## NAVZKRIŽJE INTERESOV

Avtor nima navzkrižja interesov.

### LITERATURA

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399(10325): 629–55.
2. Muntean MM, Muntean AA, Preda M, et al. Phenotypic and genotypic detection methods for antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens (Review). *Exp Ther Med*. 2022;24(2):508.
3. Lejko Zupanc T. Ukrepi za preprečevanje prenosa bakterij, ki izločajo karbapenemaze [internet]. Priporočila UKC Ljubljana, sprejeta in priporočena s strani NAKOBO. 2015 [citirano 2023 Sep 15]. Dosegljivo na: [http://mz.arhiv-spletisc.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/kakovost/07032016/NAKOBO\\_karbapenemaze\\_3\\_doc](http://mz.arhiv-spletisc.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/kakovost/07032016/NAKOBO_karbapenemaze_3_doc)
4. Mehrad B, Clark NM, Zhanel GG, et al. Antimicrobial resistance in hospital-acquired gram-negative bacterial infections. *Chest*. 2015; 147(5):1413–21.
5. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, et al. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*. 2021;10(10):1310.
6. Gajic I, Kabic J, Kekic D, et al. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Comprehensive Review of Currently Used Methods. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(4):427.
7. Simner PJ, Martin I, Opene B, et al. Evaluation of Multiple Methods for Detection of Gastrointestinal Colonization of Carbapenem-Resistant Organisms from Rectal Swabs. *J Clin Microbiol*. 2016; 54(6):1664–67
8. Perry JD. A Decade of Development of Chromogenic Culture Media for Clinical Microbiology in an Era of Molecular Diagnostics. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(2):449–79.
9. Luteijn JM, Hubben GA, Pechlivanoglou P, et al. Diagnostic accuracy of culture-based and PCR-based detection tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):146–54.
10. Lagacé-Wiens PR, Adam HJ, Karlowsky JA, et al. Identification of blood culture isolates directly from positive blood cultures by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and a commercial extraction system: analysis of performance, cost, and turnaround time. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(10):3324–8.
11. Singhal N, Kumar M, Kanaujia PK, et al. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Front Microbiol*. 2015;6:791.
12. De Carolis E, Vella A, Vaccaro L, et al. Application of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(9):1081–8.
13. Florio W, Baldeschi L, Rizzato C, et al. Detection of Antibiotic-Resistance by MALDI-TOF Mass Spectrometry: An Expanding Area. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572909.
14. Rapid AST directly from blood culture bottles. Dosegljivo: [https://www.eucast.org/rapid\\_ast\\_in\\_bloodcultures](https://www.eucast.org/rapid_ast_in_bloodcultures). [citirano 2023 Sep 12].
15. Åkerlund A, Jonasson E, Matuschek E, et al.; RAST Study Group. EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) in blood cultures: validation in 55 European laboratories. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(11):3230–3238.
16. Sakoulas G, Gold HS, Venkataraman L, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison

- of susceptibility testing methods and analysis of mecA-positive susceptible strains. *J Clin Microbiol.* 2001;39(11):3946–51.
17. Kon H, Abramov S, Frenk S, et al. Multiplex lateral flow immunochromatographic assay is an effective method to detect carbapenemases without risk of OXA-48-like cross reactivity. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20(1):61.
  18. Bernabeu S, Ratnam KC, Boutal H, et al. Lateral Flow Immunoassay for the Rapid Identification of CTX-M-Producing Enterobacterales from Culture Plates and Positive Blood Cultures. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(10):764.
  19. Fenwick AJ, Bergman Y, Lewis S, et al. Evaluation of the NG-Test MCR-1 Lateral Flow Assay and EDTA-Colistin Broth Disk Elution Methods To Detect Plasmid-Mediated Colistin Resistance among Gram-Negative Bacterial Isolates. *J Clin Microbiol.* 2020;58(4):e01823–19.
  20. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9):1503–7. doi: 10.3201/eid1809.120355. PMID: 22932472; PMCID: PMC3437707.
  21. Bernabeu S, Dortet L, Naas T. Evaluation of the  $\beta$ -CARBA™ test, a colorimetric test for the rapid detection of carbapenemase activity in Gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(6):1646–58.
  22. Card R, Zhang J, Das P, et al. Evaluation of an expanded microarray for detecting antibiotic resistance genes in a broad range of gram-negative bacterial pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):458–65.
  23. Charnock C, Samuelson Ø, Nordlie AL, et al. Use of a Commercially Available Microarray to Characterize Antibiotic-Resistant Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Curr Microbiol.* 2018;75(2):163–72.
  24. Dodémont M, De Mendonça R, Nonhoff C, et al. Evaluation of Verigene Gram-Positive Blood Culture Assay performance for bacteremic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(3):473–7.
  25. Kim JS, Kang GE, Kim HS, et al. Evaluation of Verigene Blood Culture Test Systems for Rapid Identification of Positive Blood Cultures. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1081536.
  26. Vasala A, Hytönen VP, Laitinen OH. Modern Tools for Rapid Diagnostics of Antimicrobial Resistance. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:308.
  27. Sekyere JO, Asante J. Emerging mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria and fungi: advances in the era of genomics. *Future Microbiol.* 2018;13:241–62.
  28. Avershina E, Shapovalova V, Shipulin G. Fighting Antibiotic Resistance in Hospital-Acquired Infections: Current State and Emerging Technologies in Disease Prevention, Diagnostics and Therapy. *Front Microbiol.* 2021;12:707330.
  29. Banerjee R, Patel R. Molecular diagnostics for genotypic detection of antibiotic resistance: current landscape and future directions. *JAC Antimicrob Resist.* 2023;5(1):dlad018
  30. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control.* 2007;35(10 Suppl 2):S165–93.
  31. CDC. Preventing Infections in Healthcare. Dosegljivo na <https://www.cdc.gov/mrsa/healthcare/inpatient.html>. [citirano 2023 Sep 11].
  32. Traczewski MM, Carretto E, Canton R, et al. Carba-R Study Team. Multicenter Evaluation of the Xpert Carba-R Assay for Detection of Carbapenemase Genes in Gram-Negative Isolates. *J Clin Microbiol.* 2018;56(8):e00272–18.
  33. Dortet L, Fusaro M, Naas T. Improvement of the Xpert Carba-R Kit for the Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(6):3832–7.
-

34. Leopold SR, Goering RV, Witten A, et al. Bacterial whole-genome sequencing revisited: portable, scalable, and standardized analysis for typing and detection of virulence and antibiotic resistance genes. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 2365–70.
35. Goldberg B, Sichtig H, Geyer C, et al. Making the Leap from Research Laboratory to Clinic: Challenges and Opportunities for Next-Generation Sequencing in Infectious Disease Diagnostics. *MBio* 2015; 6: e01888–15.

# **MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA VEČKRATNO ODPORNIH BAKTERIJ – PRAVILEN ODVZEM VZORCEV**

## ***MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF MULTIDRUG- RESISTANT BACTERIA – PROPER SPECIMEN COLLECTION***

Urška Kramar, Barbara Janžič

### **IZVLEČEK**

Širjenje večkratno odpornih bakterij je v zdravstvu pereč problem. Vnos bakterij prek koloniziranih pacientov ob sprejemu v zdravstveno ustanovo, prenos med pacienti, selekcija odpornosti zaradi uporabe protimikrobnih zdravil in prenos genov za odpornost med mikroorganizmi povzročajo širjenje odpornosti proti antibiotikom. V prispevku bomo predstavili najpomembnejše večkratno odporne bakterije ter pravilen odvzem kužnin pri iskanju nosilcev posameznih večkratno odpornih bakterij.

**Ključne besede:** večkratno odporne bakterije, kolonizacija, odvzem vzorcev.

### **ABSTRACT**

The spread of multidrug-resistant bacteria is a pressing problem in healthcare. The introduction of bacteria through colonized patients upon admission to a health care facility, transfer between patients, selection of resistance due to the use of antimicrobial drugs, and transmission of resistance genes between microorganisms cause the spread of antibiotic resistance. This paper will present the most important multidrug-resistant bacteria and the proper collection of specimens when searching for individual multidrug-resistant bacteria carriers

**Key words:** multidrug-resistant bacteria, colonization, specimen collection.

## UVOD

Širjenje večkratno odpornih bakterij že nekaj desetletij predstavlja pereč problem v zdravstvu. V zadnjih letih se je ta grožnja še okrepila, še zlasti zaradi pandemije koronavirusa, ki je dodobra posegel v vse nivoje javnega življenja, posledično tudi zdravstva.

V zadnjem času zelo narašča odpornost bakterij proti antibiotikom. Večkratno odporne bakterije so odporne proti vsaj enemu izmed treh antibiotičnih razredov, ki so učinkoviti proti tej bakterijski vrsti. Vnos bakterij prek koloniziranih bolnikov ob sprejemu v zdravstveno ustanovo, prenos bakterij med bolniki, selekcija odpornosti zaradi uporabe protimikrobnih zdravil in prenosa genov za odpornost med mikroorganizmi povzročajo širjenje odpornosti proti antibiotikom. Za preprečevanje prenosa bakterij so potrebni zgodnje odkrivanje kolonizacije z mikrobiološkim testiranjem, izobraževanje bolnikov, svojcev in zaposlenih, izvajanje kontaktne izolacije in dosledno izvajanje standardnih higienskih ukrepov ter strategije za obvladovanje rabe antibiotikov (1).

Število bolnikov, koloniziranih ali okuženih z večkratno odpornimi bakterijami, se v svetu ne povečuje le v zdravstvenih ustanovah, ampak tudi v domovih za starejše občane. Starostniki so dovzetni za okužbe, ki jih te bakterije povzročajo. Zaradi številnih kroničnih bolezni in slabšega imunskega sistema so dovzetnejši za okužbe. Najpogostejše so okužbe sečil in dihal, ki so glavni razlog za protimikrobno zdravljenje in umrljivost. Poraba antibiotikov je velika in pogosto neustrezna (2).

## PO GRAMU POZITIVNE BATERIJE

### *Proti meticilinu odporen Staphylococcus aureus – MRSA*

MRSA je postal najpogostejši povzročitelj zunajbolnišničnih okužb kože in mehkih tkiv. Skoraj polovica vseh kliničnih izolatov *Staphylococcus aureus* v ZDA je odpornih proti meticilinu, številne druge države po svetu, vključno z zahodno in južno Evropo, poročajo o podobnih stopnjah razširjenosti odpornosti. (3) V Sloveniji je bilo v letu 2017 približno 7,7 % kliničnih izolatov *Staphylococcus aureus* odpornih proti meticilinu. (4) MRSA je odporen proti večini betalaktamskih antibiotikov in pogosto tudi proti fluorokinolonom, makrolidom, aminoglikozidom in drugim razredom antibiotikov, tako da je na voljo le malo terapevtskih možnosti, najpogosteje glikopeptidi. Na verjetnost kolonizacije z MRSA močno vplivajo vrsta oskrbe, predhodno zdravljenje z antibiotiki in nepomičnost (3).



MRSA lahko kolonizira številne predele telesa: nos, žrelo, pazduho, dimlje, presredek ... Občutljivost različnih nadzornih odvzemnih mest se precej razlikuje, zato je treba za nadzor izbrati tiste kužnine, ki nam samostojno ali v kombinaciji z drugimi omogočajo odkritje > 90 % z MRSA koloniziranih oseb. Ker se lahko MRSA v bolnišnicah hitro razširi, je za uspešno zajezitev prenosov ključno zgodnje odkrivanje bolnikov, koloniziranih ali okuženih z MRSA. Zgodnje odkrivanje vključuje odvzem nadzornih kužnin pri osebah z dejavniki tveganja za kolonizacijo ali okužbo z MRSA.

Pomembno je zgodnje odkrivanje nosilstva MRSA pri starostnikih pred samim bivanjem v domovih za starostnike in med bivanjem, da bi preprečili širjenje MRSA v teh ustanovah. Pred sprejemom v dom se odvzamejo naslednje nadzorne kužnine: bris nosu, bris žrela, bris kožnih gub, bris rane, če je prisotna, in bris stome, če je prisotna. V času bivanja v domu se najpozneje 48 ur po vrnitvi iz bolnišnice odvzamejo nadzorne kužnine oskrbovancem, če so bili hospitalizirani 3 ali več dni – odvzamemo bris nosu na MRSA. Bris se pri oskrbovancu odvzame tudi, kadar jih premeščamo iz ene delovne enote v drugo delovno enoto (odvzamemo bris nosu na MRSA), po dogovoru z zdravnikom, kadar imajo oskrbovanci kronično rano ali poškodovano kožo; če so v preteklosti že bili MRSA pozitivni in se na KOBO (komisija za obvladovanje bolnišničnih okužb) odloča o premestitvi znotraj ustanove ali odpravi kontaktne izolacije, če bi bil oskrbovanec MRSA negativen. Za odpravo kontaktne izolacije morajo biti rezultati vseh odvzetih kužnin (trije odvzemi z razmikom najmanj 2 dni; če je mogoče, naj bo razmik med drugim in tretjim odvzemom vsaj en teden) negativni na MRSA. Bris odvzamemo tudi, če po dogovoru z ZOBO (zdravnikom za obvladovanje bolnišničnih okužb) izvedemo dekolonizacijo in preverjamo uspešnost dekolonizacije (5).

Sicer pa so za odkrivanje MRSA primerne naslednje kužnine: bris nosu, bris žrela in bris kože, ki se po navadi vzamejo hkrati. Bris perineja, bris rane (če je prisotna), urin, aspirat traheje in druge kužnine se odvzamejo po presoji EOBO (enota za obvladovanje bolnišničnih okužb).

Za pravilen naziv preiskave, način odvzema in transport vzorcev glej Tabelo 1. Brise po odvzemih vložimo v transportna gojišča in jih ustrezno označimo. Uporabimo brise z Amiesovim/Stuartovim transportnim gojiščem. Preiskava od prejema vzorcev do rezultata traja 48 ur, v primeru pozitivnega rezultata pa se lahko zaradi potrebe po testiranju občutljivosti podaljša za najmanj 1 dan. Obstajajo pa tudi molekularne preiskave (PCR), s katerimi določamo prisotnost genov za *Staphylococcus aureus* in MRSA neposredno iz kužnine, vendar velja poudariti, da pri le-teh lahko pride do lažno pozitivnih ali lažno negativnih rezultatov, prav tako pa pri izključno molekularnih metodah nimamo celotnega profila občutljivosti in jih je treba kombinirati s klasičnimi gojitvenimi metodami.

Pri kolonizaciji z MRSA lahko po presoji EOBO izvedemo tudi dekolonizacijo. Dekolonizacija je priporočljiva pri kroničnih bolnikih, ki se pogosto vračajo v zdravstveni sistem, pa tudi, da zmanjšamo rezervoar MRSA v populaciji. Z dekolonizacijo odstranimo MRSA iz/s telesa. Z uspešno dekolonizacijo odstranimo tudi možnost okužbe z MRSA. Pogoja za uspešnost dekolonizacije sta odsotnost odprte rane (npr. preležanina, fistule, žilnega ali urinskega katetra (kadar je MRSA v urinu) ter odsotnost kolonizacije črevesja (negativen bris anusa ali perianalni bris, blato). Uspešnost dekolonizacije dokažemo z odvzemom nadzornih kužnin 3-krat v razmiku vsaj 2–3 dni med posameznimi odvzemi (5).

### **PROTI VANKOMICINU ODPORNI ENTEROKOKI – VRE**

Protimikrobna odpornost pri enterokokih je prav tako pomembno javnozdravstveno vprašanje, čeprav ni povsem novo, saj so sami po sebi neobčutljivi za številne antibiotike. Enterokoki so odgovorni za veliko število okužb pri hospitaliziranih starejših odraslih, od okužb sečil do okužb ran in endokarditisa. Ugotovljenih je bilo veliko dejavnikov tveganja za kolonizacijo z VRE (proti vankomicinu odporni enterokoki), vključno s hudimi ledvičnimi in hematološkimi boleznimi, malignimi obolenji, presaditvijo organov, prisotnostjo invazivnih pripomočkov, predhodnim zdravljenjem z antibiotiki in bližino/interakcijo z drugimi koloniziranimi posamezniki. Večina teh dejavnikov je verjetneje prisotna v višji starosti. Prevalenca VRE med vsemi enterokoki v zdravstvenih ustanovah v ZDA je okoli 33 %, medtem ko se v Evropi giblje od < 2 % (Finska, Nizozemska) do > 20 % (Irska, Grčija, Portugalska). Ugotovljeno je bilo, da odpornost proti vankomicinu vsaj dvakrat zviša stopnjo umrljivosti zaradi enterokoknih okužb (3).

Proti vankomicinu odporni enterokoki se lahko nahajajo v prebavilih, urinu ali rani brez kakršnihkoli bolezenskih znakov. Pacienti v bolnišnici (posebno tisti, ki so se zdravili v tujini) so veliko bolj izpostavljeni možnosti, da dobijo VRE, kot pacienti v domačem okolju. Pri osebi, ki je bila izpostavljena tveganju za kolonizacijo, ali je bila v stiku z nosilcem VRE, upoštevamo priporočila za odvzem nadzornih kužnin na VRE.

Primerne kužnine za odkrivanje nosilstva VRE so: bris rektuma, blato, bris rane – če je prisotna, druge kužnine po presoji. Za pravilen naziv preiskave, način odvzema in transport vzorcev glej Tabela 1.

Tabela 1: Odvzem in transport vzorcev za preiskave nadzornih kužnin

| <b>Vrsta vzorca</b>  | <b>Preiskava</b> | <b>Trajanje preiskave</b> | <b>Embalaža/<br/>Količina vzorca</b>              | <b>Način odvzema</b>  | <b>Optimalni čas/Temp. (maksimalni čas)</b> |
|--|------------------|---------------------------|---|---|---|
| Preiskava na <b>MRSA</b> (proti met icilinu odporni <i>Staphylococcus aureus</i> )                               |                  |                           |   |   |   |
| Bris žrela   | na MRSA          | 2–5 dni                   | bris z Amiesovim/Stuartovim transportnim gojiščem | Tonzile in žrelo dobro osvetlimo, z loparčkom pritiskujemo jezik navzdol, močno obrišemo predel tonzil, tonzilarnih lož in zadnjo steno žrela, bris vložimo v transportno gojišče in ustrezno označimo. | ≤ 24 ur; sobna temperatura                  |
| Bris nosu  |                  |                           |   | Če ni izločka, bris lahko omočimo s sterilno fiziološko raztopino, vstavimo do 1 cm globoko v nosnico in z najmanj tremi vrtljaji močno pobrišemo nosno sluznico.                                       |   |
| Bris kože  |                  |                           |   | Vzamemo bris s transportnim gojiščem, dobro obrišemo vsa štiri odvzemna mesta v pregibih kože – kožnih gub obeh pazduh in dimelj.   |   |
| Bris perineja  |                  |                           |   | Vzamemo bris s transportnim gojiščem, dobro obrišemo perinej s tremi vrtljaji brisa.  |   |
| Bris rane  |                  |                           |   | Vzamemo bris s transportnim gojiščem, čiščenje rane pred odvzemom vzorca ni potrebno, s tremi vrtljaji obrišemo rano oz. razjedo ob robu, na mestu gnojenja ali izcejanja.                              |   |
| Preiskava na <b>VRE</b> (proti vankomicinu odporna <i>Enterococcus faecalis</i> in <i>Enterococcus faecium</i> ) |                  |                           |   |   |   |

| Vrsta vzorca   | Preiskava            | Trajanje preiskave | Embalaža/ Količina vzorca                         | Način odvzema  | Optimalni čas/Temp. (maksimalni čas)            |
|--|----------------------|--------------------|---|--|---|
| Blato  | na VRE               | 2–5 dni            | posodica z žličko; 2–3 ml                         | Odvzamemo eno žličko blata v ustrezno posodico, če bolnik blata ne more odvajati ali se s preiskavo mudi, odvajamo bris rektuma.   | ≤ 2 uri; sobna temperatura (≤ 24 ur; hladilnik) |
| Bris rektuma   |                      |                    | bris z Amiesovim/Stuartovim transportnim gojiščem | Vzamemo bris s transportnim gojiščem, bris vstavimo v analno odprtino in pobrišemo steno črevesja, na brisu naj bo vidno blato.  |   |
| Bris rane  |                      |                    | bris z Amiesovim/Stuartovim transportnim gojiščem | Vzamemo bris s transportnim gojiščem, čiščenje rane pred odvzemom vzorca ni potrebno, s tremi vrtljaji obrišemo rano oz. razjedo ob robu, na mestu gnojenja ali izcejanja. |   |
| Preiskave na <b>večkratno odporne po Gramu negativne bakterije</b> (z <b>ESBL</b> encimi in/ali odpornostjo proti karbapenemom – <b>CR*</b> bakterije) |                      |                    |   |  |   |
| Blato  | na ESBL in/ali na CR | 2–5 dni            | posodica z žličko; 2–3 ml                         | Enako kot pri preiskavi na VRE.  | ≤ 2 uri; sobna temperatura (≤ 24 ur; hladilnik) |
| Bris rektuma   |                      |                    | bris z Amiesovim/Stuartovim transportnim gojiščem | Enako kot pri preiskavi na VRE.  |   |
| Bris rane  |                      |                    | bris z Amiesovim/Stuartovim transportnim gojiščem | Enako kot pri preiskavi na MRSA ali na VRE smiselno le pri bolnikih s kroničnimi ranami, preležaninami).   |   |
| Bris žrela   |                      |                    | sterilna posodica; > 10 ml                        | Smiselno le pri bolnikih s stalnim urinskim katetrom: odzemno mesto na katetru razkužimo, urin odvajamo s punkcijo aseptično.  |   |
| Urin   |                      |                    | sterilna posodica; > 10 ml                        | Smiselno le pri bolnikih s stalnim urinskim katetrom: odzemno mesto na katetru razkužimo, urin odvajamo s punkcijo aseptično.  |   |

\*Preiskava na CR zajema preiskavo na vse proti karbapenemom odporne bakterije (CRE in CRPs in CRAB). Preiskavo na CRE ali CRPs ali CRAB je mogoče naročiti vsako posebej.

Vzorke v laboratoriju cepimo na kromogena gojišča, ki zavrejo rast drugih bakterij, in ciljano iščemo kolonije, značilne za VRE, nato pa glede na občutljivostni profil preverimo, ali gre dejansko za VRE. Preiskava traja 2–5 dni.

Če želimo opraviti preiskavo brisa rektuma na VRE in na večkratno odporne po Gramu negativne bakterije (VOB-GN), priporočamo odvzem dveh brisov rektuma, saj ob nacepitvi v tekoča gojišča prihaja do spiranja materiala iz brisov, kar lahko vpliva na občutljivost same preiskave.

## **VEČKRATNO ODPORNE PO GRAMU NEGATIVNE BAKTERIJE (VOB-GN) (Z ESBL ENCIMI IN/ALI ODPORNOSTJO PROTI KARBAPENEMOM – CR BAKTERIJE)**

Po Gramu negativne bakterije so lahko odporne proti cefalosporinom 3. in 4. generacije ter karbapenemom, predvsem zaradi proizvodnje  $\beta$ -laktamaz razširjenega spektra (ESBL) in tvorbe karbapenemaz (npr. karbapenemaze tipa KPC, NDM, OXA-48 in druge). V tem primeru govorimo o CR bakterijah, ki ji razdelimo na: proti karbapenemom odporne enterobakterije brez tvorbe karbapenemaz – CRE ali s tvorbo karbapenemaz – CRE-CPE, proti karbapenemom odporne *Acinetobacter* spp. s tvorbo karbapenemaz – CRAb-CP in brez (CRAb) in proti karbapenemom odporne pseudomonase s tvorbo karbapenemaz – CRPs-CP in brez (CRPs).

Ker gene za ESBL in karbapenemaze prenašajo mobilni genetski elementi (npr. plazmidi), ki vsebujejo tudi druge gene za protimikrobno odpornost, so takšni sevi lahko sočasno odporni tudi proti drugim razredom antibiotikov, kot so fluorokinoloni, aminoglikozidi in polimiksini. Na splošno ta pojav drastično omejuje možnosti zdravljenja. Posledično so okužbe, ki jih povzročajo VOB-GN, odgovorne za višje stopnje obolevnosti in umrljivosti v primerjavi s tistimi, ki jih povzročajo manj odporni organizmi. Zato je Svetovna zdravstvena organizacija že leta 2018 VOB-GN uvrstila med najbolj kritične prednostne patogene za raziskave in razvoj novih terapevtskih strategij in hitre diagnostike. Ker so predvsem enterobakterije pogosti komezali črevesne mikrobiote, lahko okužbe, zlasti z bakterijama *Escherichia coli* in *Klebsiella pneumoniae*, nastanejo zaradi predhodne asimptomatske črevesne kolonizacije. Ker se lahko te bakterije zlasti v bolnišničnem okolju hitro širijo, je nujno zgodnje odkrivanje koloniziranih oseb in hitra ter natančna identifikacija z namenom izvajanja ukrepov za preprečevanje in obvladovanje širjenja VOB-GN (6).

### **Iskanje nosilcev VOB-GN**

Eden od možnih ukrepov, s katerim preprečujemo širjenje VOB, zlasti CRE/CRE-CPE/CPE, CRAb(-CP) in CRPs(-CP), je aktivno iskanje nosilcev. Indikacije za testiranje opredeljujejo nacionalna in lokalna priporočila. Klasične metode

vključujejo kultivacijo na kromogenih gojiščih. V Sloveniji zaradi nizke prevalence karbapenemaz pri enterobakterijah kultivacija vključuje tudi uporabo obogatitvenega gojišča, kar pomeni, da postopek do negativnega rezultata traja vsaj 48 ur. Če osamimo bakterije, pri katerih sumimo, da so odporne proti karbapenemom, se postopek podaljša še najmanj za 24 ur, da opredelimo občutljivost za antibiotike in prisotnost karbapenemaz.

CRE so med najzahtevnejšimi proti antibiotikom odpornimi patogeni, ki so se pojavili v kliničnem okolju zaradi svoje sposobnosti hitrega širjenja v zdravstvenih okoljih in povzročanja okužb, povezanih z visoko obolevnostjo in umrljivostjo, za katere so na voljo zelo omejene možnosti zdravljenja. (7) Najpogostejša je kolonizacija črevesja, ki lahko traja dolgo, tudi več mesecev. Kolonizirana oseba je lahko vir okužbe ali kolonizacije za druge paciente, ali zboli sama. Prenesejo se prek rok zdravstvenih delavcev in/ali uporabnikov ali prek kontaminiranih predmetov in površin. Za preprečevanje širjenja teh mikroorganizmov je bistvenega pomena dosledna higiena rok z razkuževanjem in dobra higiena okolja in pripomočkov (5).

Vsaj dva različna mehanizma sta lahko odgovorna za fenotip sevov CRE, odporen proti karbapenemom. Prvi mehanizem je odvisen od kromosomskih mutacij: ti sevi se običajno selekcionirajo med zdravljenjem s karbapenemom in se pojavljajo občasno ali povzročajo majhne izbruhe ter običajno kažejo le zmerno povečanje minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) karbapenema. Drugi mehanizem, proizvodnja karbapenemaz, je posledica horizontalne pridobitve enega ali več mobilnih genov, ki kodirajo karbapenemaze (običajno s plazmidi) in je najbolj razširjen in epidemiološko pomemben mehanizem odpornosti. Pravzaprav v okoljih z visoko razširjenostjo CRE enterobakterije, ki proizvajajo karbapenemazo, običajno prispevajo večino izolatov CRE iz kliničnih virov (7).

Presejanje za kolonizacijo CRE, CRAb in CRPs običajno temelji na mikrobioloških preiskavah rektalnih brisov. Do danes je malo dokazov, da bi brisi z alternativnih mest lahko dodali več koristnih informacij, čeprav po presoji lahko odvezamo vzorce katerega koli drugega domnevno koloniziranega mesta. Pri bolnikih s tveganjem je vedno treba upoštevati in skrbno oceniti izolacijo CRE z drugih mest, ki so običajno presejane za kolonizacijo z VOB pri bolnikih na oddelku za intenzivno nego (tj. brisi nosu, brisi žrela, bronhialni aspirati, urin pri kateteriziranih bolnikih). Izolacija CR bakterij iz katerega koli kliničnega mesta bi morala narekovati indikacijo za rektalni bris, ker lahko invazivna bolezen ali kolonizacija kliničnega mesta v odsotnosti črevesnega nosilstva predstavlja prekinitev standarda vedenja zdravstvenih delavcev in postopkov za nadzor okužb (8).

Primerne kužnine za odkrivanje nosilstva VOB-GN so: bris rektuma, blato, bris

rane – če je prisotna, urin – če je vstavljen urinski kateter; druge kužnine (npr. aspirat traheje), če je bila oseba v preteklosti pozitivna za ESBL ali CR bakterije. (5) Za pravilen naziv preiskave, način odvzema in transport vzorcev glej Tabelo 1.

Vzorce v laboratoriju cepimo na kromogena gojišča, ki zavrejo rast drugih bakterij, in ciljano iščemo kolonije, značilne za VOB-GN, nato pa glede na občutljivostni profil preverimo, ali gre dejansko za VOB-GN. Preiskava traja 2–5 dni.

Nadzorne kužnine odvezamo tudi osebam pred sprejemom v domove starejših občanov ob prepoznanih dejavnih tveganja; vsem premeščenim uporabnikom iz bolnišnic, negovalnih ustanov, če so v ustanovi bivali več kot 3 dni; osebam, ki so bile v stiku s CR kolonizirano osebo, osebam, ki so bile hospitalizirane v tujini (zlasti na Hrvaškem, v Srbiji, Bosni in Hercegovini, Črni gori, Grčiji, Italiji, Indiji, severni Afriki, ZDA – vzhod), drugim osebam pa po presoji ZOBO/KOBO. O kolonizaciji ali okužbi z VOB-GN pozitivno bakterijo takoj obvestimo lečečega/osebnega zdravnika. Rutinskega odvzema nadzornih kužnin za odkrivanje nosilcev med zaposlenimi ne priporočamo, ker ni dokazov, da morebitna kolonizacija zaposlenih prispeva k prenosom ESBL in/ali CR bakterij v zdravstvenih in negovalnih ustanovah (5).

## **ZAKLJUČEK**

Odkrivanje kolonizacije in preprečevanje okužb z VOB postaja vedno pomembnejši del nacionalnih strategij tudi v Sloveniji. Na to vpliva vse večje zavedanje samih bolnikov in javnosti, bistveno pa je tudi naraščanje deleža VOB v sosednjih državah in s tem povezana grožnja širjenja le-teh. Zavedati se moramo, da lahko širjenje VOB bistveno zmanjšamo ali celo preprečimo že z upoštevanjem enostavnih pravil, ki bi jih moral poznati vsak zdravstveni delavec, a kljub temu bo treba za učinkovitost na tem področju sprejeti dodatne ukrepe in spremembe ne le na lokalnem, temveč tudi na državnem nivoju.

## **NAVZKRIŽJE INTERESOV**

Nihče izmed avtorjev nima navzkrižja interesov.

## LITERATURA

1. Lejko Zupanc, T. Logar, M. Večkratno odporne bakterije. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017; 607–9.
2. Lejko Zupanc, T. Globalni pogled na problematiko okužb, povezanih z zdravstvom. Medicinski razgledi. 2013; 52 (6): 5.
3. Cassone M, Mody L. Colonization with Multi-Drug Resistant Organisms in Nursing Homes: Scope, Importance, and Management. *Curr Geriatr Rep.* 2015; 4 (1): 87–95.
4. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, Grmek Košnik I, Harlander T, Jeverica S, Kavčič M, Matos T, Mioč V, Mueller - Premru M, Paragi M, Piltaver Vajdec I, Ribič H, Seme K, Štorman A, Tomič V, Zdolšek B, Žolnir - Dovč M. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2017. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. 1. izdaja. Dosegljivo na: [http:// www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz](http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz)
5. Tomič, V. et al. Strokovna priporočila za izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom, v socialnovarstvenih zavodih. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2021.
6. Campos-Madueno EI, Moradi M, Eddoubaji Y, Shahi F, Moradi S, Bernasconi OJ, Moser AI, Endimiani A. Intestinal colonization with multidrug-resistant Enterobacterales: screening, epidemiology, clinical impact, and strategies to decolonize carriers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023; 42 (3): 229–54.
7. Ambretti S, Bassetti M, Clerici P et al. Screening for carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in settings of high endemicity: a position paper from an Italian working group on CRE infections. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019; 8: 136.
8. Magiorakos AP, Burns K, Rodríguez Baño J et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017; 6: 113.



# VEČKRATNO ODPORNE BAKTERIJE PRI DOMAČIH ŽIVALIH

## MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA IN DOMESTIC ANIMALS

Irena Zdovc, Majda Golob

### IZVLEČEK

Protimikrobna zdravila so najpomembnejše snovi za zdravljenje nalezljivih bakterijskih bolezni pri domačih živalih, zato lahko izguba njihove učinkovitosti resno ogrozi zdravje in dobro počutje živali. Podobno kot v humani medicini se je tudi v veterinarski medicini pojavila potreba po razvoju novih protimikrobnih zdravil za zdravljenje okužb, zlasti tistih, ki jih povzročajo večkratno odporne bakterije. Pomembno je tudi poznavanje tveganja pri prenosu odpornih bakterij med hišnimi živalmi in ljudmi, ki z njimi živijo v zelo tesnem stiku. Glavne bakterije, ki lahko neposredno ali posredno vplivajo na zdravje ljudi, so proti meticilinu odporni stafilokoki (MRS), predvsem *Staphylococcus aureus* (MRSA) in *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), proti vankomicinu odporni enterokoki (VRE), *Enterobacteriaceae*, ki proizvajajo betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (ESBL) in karbapenemaze ter druge, po Gramu negativne bakterije, s povečano odpornostjo. Pri nekaterih izolatih je stopnja odpornosti že dosegla mejo, ko za zdravljenje ni na voljo nobenega učinkovitega antibiotika, ki je registriran za uporabo v veterinarski medicini. Poseben problem je tudi dejstvo, da se v veterinarskih ustanovah pojavljajo bolnišnične okužbe, povzročene z odpornimi bakterijami, ki so lahko nevarne tudi za zdravje ljudi.

**Ključne besede:** protimikrobna zdravila; večkratna odpornost; hišne živali.

## ABSTRACT

Antimicrobials are the most important substances for the treatment of infectious bacterial diseases in domestic animals, so the loss of their effectiveness can seriously threaten the animal health and well-being, as well. Similar to human medicine, in veterinary medicine there has been a need to develop new antimicrobials to treat diseases, especially those caused by multi-resistant bacteria. It is also important to know the risk of transmission of resistant bacteria between pets and people who live in very close contact with them. The main bacteria that can directly or indirectly affect human health, are methicillin-resistant staphylococci (MRS), especially *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), vancomycin-resistant enterococci (VRE), Enterobacteriaceae that produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) or carbapenemases, and other bacteria with increased antimicrobial resistance. In some isolates, the level of resistance has already reached a limit where no effective antibiotic registered for veterinary use is available for treatment. A special problem is also the fact that nosocomial infections, caused by resistant bacteria occur in veterinary institutions and represent a danger to human health.

**Key words:** antimicrobials; multi-drug resistance; pet animals.

## UVOD

V zadnjih desetletjih se je število hišnih živali, predvsem psov in mačk, zelo povečalo, izjemen porast pa je bil zabeležen med zadnjo pandemijo. Živali imajo v mnogih gospodinjstvih status pravega družinskega člana, kar pomeni, da si z ljudmi enakovredno delijo večino stanovanja in opreme, včasih pa tudi površine za pripravo in celo uživanje hrane. Posebej tesno sožitje je izraženo med živalmi in otroki, ki se z njimi poistovetijo in navadno še ne znajo pravilno oceniti, kje so meje varnega sobivanja. Zato je razumljivo, da med njimi poteka tudi redna izmenjava bakterij, med katerimi so lahko tudi take, ki so odporne proti eni ali več skupinam antibiotikov (1–3). Določene vrste bakterij imajo veliko sposobnost preživetja v različnih okoljih in se zelo uspešno prenašajo med različnimi vrstami živali in ljudmi, prenos pa je možen v obe smeri. Za bakterije, ki imajo zelo širok razpon možnih gostiteljev, je brez molekularnih tipizacijskih metod običajno nemogoče ugotoviti, kdaj in na kakšen način se je zgodil primarni vnos v neko živalsko ali človeško populacijo (1, 4).

V zadnjih letih so bile opravljene številne študije, v okviru katerih so proučevali morebitni prenos odpornih bakterij med živalmi in ljudmi, pri čemer je bil poudarek predvsem na rejnih živalih, manj pa na hišnih ljubljenceh (1–7). Bakterije so lahko bolj prilagojene človeku (npr. *Staphylococcus aureus*) ali

pa živalim (npr. *Staphylococcus pseudintermedius* pri psu). Prenos bakterij ne vodi vedno v okužbo, ampak lahko pride le do prehodne kolonizacije, ki po določenem času sama izzveni. Ne glede na to pa je prisotnost odpornih bakterij problem, ki se ga moramo zavedati in poskrbeti, da je možnost prenosa v katero koli smer zmanjšana na minimum (3).

Večkratno odporne bakterije (VOB), ki jih najpogosteje izoliramo pri hišnih ljubljencek, večinoma pripadajo istim vrstam, kot jih poznamo pri človeku, zato se tudi v veterinarski medicini pojavljajo glede prenosa in zdravljenja okužb enaki problemi. Pri živalih je problem zdravljenja še nekoliko večji, ker je nabor antibiotikov, registriranih za uporabo pri živalih, precej omejen, lastniki pa običajno za hišne ljubljence zahtevajo enake standarde kot za ljudi.

## **PROTI METICILINU ODPORNI STAFILOKOKI**

### ***Proti meticilinu odporen Staphylococcus aureus (MRSA)***

MRSA spada med najpomembnejše povzročitelje bolnišničnih in v domačem okolju pridobljenih okužb pri ljudeh. MRSA je pri živalih pogosteje ugotovljena le pri prašičih (LA-MRSA – Livestock associated meticillin resistant *S. aureus*), medtem ko je pri hišnih živalih razmeroma redka (8).

V Sloveniji je bila opravljena študija, ki je vključevala 14 kmetij, izbranih na podlagi začetnih bolnikov (običajno kmetov ali rejcev) s potrjeno okužbo z LA-MRSA. V teh gospodinjstvih so bili naknadno pregledani vsi ostali družinski člani in njihove živali, vendar v nobenem primeru ni bilo mogoče potrditi prenosa med začetnimi bolniki in živalmi. Ugotovljeni pa so bili trije tesno povezani izolati LA-MRSA iz hospitaliziranih bolnikov, kar kaže na možen bolnišnični prenos oz. kroženje LA-MRSA med ljudmi, neodvisno od stikov z živalmi (5, 6).

Okužbe in kolonizacije z MRSA pri hišnih živalih so že dolgo znane, pri ljudeh pa je bil prvi izbruh MRSA v povezavi z živalmi opisan že leta 1988 na nekem rehabilitacijskem geriatričnem oddelku. Pri psih in mačkah je MRSA največkrat izolirana iz različnih iz kliničnih vzorcev kože in mehkih tkiv, pooperativno okuženih ran, sečil in pljuč (9). MRSA je bila ugotovljena tudi ob izbruhih okužb v veterinarskih bolnišnicah in v drugih objektih za živali (10). Večina sevov MRSA, izoliranih pri bolnih hišnih živalih, je identičnih bolnišničnim sevom MRSA pri ljudeh, ki pripadajo določenim genetskim linijam, kot so ST254, ST8 in ST22. Opisani so tudi prenosi LA-MRSA ST398 z domačih živali (vključno s konji) na ljudi (3, 11, 12).

Pri živalih, ki so kolonizirane z MRSA, pogostost in trajanje kolonizacije še nista dobro raziskana, vendar na splošno velja, da je pri psih in mačkah nizka in se

giblje med 0 % do 6 %, odvisno od geografske lege in uporabljenih metod. MRSA so pogosto izolirali pri konjih v Evropi, Aziji in Severni Ameriki, predvsem zaradi okužb ran in ob kirurških posegih, lahko pa tudi pri zdravih živalih (13). MRSA se lahko prenaša med hišnimi živalmi (psi, mačke in konji) in lastniki, smer prenosa pa je večkrat težko ugotoviti. Opisani so številni primeri, ko so pri živalih in ljudeh, ki so bili z njimi v tesnem stiku, z molekularno tipizacijo ugotovili enak sev MRSA, vendar je bilo težko določiti začetnega bolnika (6). V večini primerov prenos LA-MRSA (ST-398) poteka z živali na ljudi, nasprotno pa sevi MRSA, ki so značilni za človeške populacije, bolj verjetno prehajajo z ljudi na živali (11, 14). Vendar pa lahko živali, ki so kolonizirane ali okužene s humanimi sevi, kasneje postanejo povratni vir okužbe za ljudi. Veterinarsko osebje in veterinarji so izpostavljeni večjemu tveganju kolonizacije z MRSA kot splošna populacija ljudi (13). Študija iz Združenega kraljestva je pokazala, da je bil pomemben in globalno razširjen klon MRSA ST22 prisoten med domačimi živalmi in ljudmi brez očitne prilagoditve na živali (4). Na Švedskem se je sev MRSA t032 razširil v treh veterinarskih klinikah iz različnih okrožij, kjer je bilo okuženih sedem psov in koloniziranih več članov veterinarskega osebja (15). Ti podatki kažejo, da lahko domače živali služijo kot neposredni ali posredni rezervoar MRSA za ljudi.

#### ***Proti meticilinu odporen Staphylococcus pseudintermedius (MRSP)***

Za pse in mačke so zelo pomembni proti meticilinu odporni sevi *S. pseudintermedius* (MRSP), ki imajo pri njih identično vlogo kot MRSA pri ljudeh. Za odpornost je, podobno kot pri človeških izolatih, odgovoren gen *mecA*, ki je del velikega genskega elementa *SCCmec* (ang. staphylococcal cassette chromosome *mec*). Na tem elementu so tudi zapisi za druge lastnosti, lahko tudi za odpornost proti drugim antibiotikom. Sevi MRSP so lahko hkrati odporni proti več skupinam antibiotikov in se v nekem okolju verjetno širijo klonalno. Prevalenca pri psih je po podatkih iz literature 0–17 %, vendar je v resnici verjetno precej višja (3). Eden izmed možnih razlogov je dejstvo, da pri osnovni rutinski diagnostiki take izolate lahko spregledamo. *S. pseudintermedius* je morfološko in biokemijsko zelo podoben vrstama *S. aureus* in *S. schleiferi* subsp. *coagulans*, vendar ima drugačne fenotipske kriterije za določanje odpornosti proti meticilinu, zato je pravilna identifikacija izolata do vrste zelo pomembna. Pri disk difuzijski metodi so za testiranje MRSP (za razliko od MRSA) bolj zanesljivi rezultati, ki jih dobimo z indikatorskim oksacilinskim diskom (R je  $\leq 17$  mm), medtem ko je test s cefoksitinskim diskom manj zanesljiv (R je  $\leq 23$  mm).

Pri sevih, ki so bili doslej izolirani v Sloveniji, so bili ugotovljeni različni sekvenčni tipi MRSP (najpogostejši je ST71) z različnimi vzorci odpornosti (16). Najbolj pogosti so sevi, ki so poleg proti betalaktamom odporni še

proti kinolonom (ciprofloksacin, enrofloksacin, marbofloksacin), makrolidom (eritromicin, azitromicin), linkozamidom (klindamicin), aminoglikozidom (gentamicin, neomicin), kombinaciji trimetoprima s sulfonamidom, nekateri pa poleg tega še proti tetraciklinom, razen doksiciklinu. V zadnjem času pa se v Sloveniji pojavljajo tudi sevi, odporni proti vsem antibiotikom, ki so registrirani za uporabo pri živalih – vključno z odpornostjo proti doksiciklinu, kar pomeni, da nimamo več rezervnega antibiotika za zdravljenje takih okužb. Pri psih in mačkah se pojavljajo še proti meticilinu odporni koagulazno negativni stafilokoki, predvsem *S. haemolyticus*, *S. sciuri*, *S. epidermidis* in *S. warneri*. Verjetno so to prvotni nosilci gena *mecA*, ki je odgovoren za odpornost proti meticilinu, vendar so slednji kot povzročitelji okužb običajno manj pomembni. Posebej je treba izpostaviti okužbe s *S. haemolyticus* pri psih, kjer opažamo izjemno odpornost proti praktično vsem antibiotikom, ki so za ta namen registrirani za uporabo v veterinarski medicini (16, 17).

Zoonotični pomen je le delno raziskan, objavljenih pa je več raziskav o kolonizaciji ljudi in živali z enakimi vrstami in celo tipi stafilokokov. Kadar so psi in mačke kolonizirane z MRSA, gre navadno za klone, ki evolucijsko pripadajo človeku, medtem ko so kloni MRSP popolnoma živalskega izvora. Opisani so redki primeri okužb z MRSP pri ljudeh, ki so v tesnem stiku z živalmi. Vendar temu ne pripisujejo večjega zoonotičnega pomena, ker so okužbe ljudi z MRSP praviloma pogojene s stanjem zmanjšane imunske sposobnosti bolnika. Ne smemo pa zanemariti potencialne možnosti prenosa genskega elementa *SCCmec* na druge stafilokoke, predvsem *S. aureus* (3, 14, 16, 17).

## **PROTI VANKOMICINU ODPORNI ENTEROKOKI**

Enterokoki so normalni predstavniki črevesne mikrobiote, ki pa lahko naseljujejo tudi kožo in različne sluznice. V določenih okoliščinah lahko povzročajo različne bolezni tako pri ljudeh kot pri vseh vrstah domačih in tudi divjih živalih (18). Čeprav na splošno veljajo za komezale z omejeno virulenco, lahko povzročijo širok spekter okužb, vključno s sepso. Enterokoki so primarno odporni proti nekaterim antibiotikom, lahko pa še dodatno razvijejo sekundarno odpornost, vključno z odpornostjo proti vankomicinu (VRE). Slednji se je prvič pojavil v humanih bolnišnicah v poznih osemdesetih letih prejšnjega stoletja v nekaj evropskih državah, kar povezujejo z uporabo avoparcina kot pospeševalca rasti za rejne živali. Avoparcin je glikopeptidni antibiotik, učinkovit proti po Gram-pozitivnim bakterijam in je kemijsko zelo podoben vankomicinu. Zaradi te podobnosti je obstajala zaskrbljenost, da lahko razširjena uporaba avoparcina pri živalih povzroči povečano razširjenost sevov bakterij, odpornih proti vankomicinu. Pred prepovedjo uporabe avoparcina (v Evropi leta 2006) je bil tudi pri psih ugotovljen visok delež živali (48 %), koloniziranih z VRE (19).

V naslednji nizozemski študiji na vzorcu 100 psov, izvedeni 5 let pozneje in po prepovedi uporabe avoparcina, niso več našli VRE pozitivnih živali.

V zadnjem času so tudi v Sloveniji opisani posamezni primeri okužb z večkratno odpornimi enterokoki pri psih (sepsa, okužbe sečnega mehurja), ki so dokaz, da postajajo enterokoki tudi pri živalih vse pogostejši povzročitelji ponavljajočih se težko ozdravljivih okužb (20). Zdravljenje enterokoknih okužb je zaradi intrinzične odpornosti proti antibiotikom že sicer pogosto precej oteženo. Poleg tega lahko enterokoki med zdravljenjem hitro razvijejo mehanizme odpornosti proti uporabljenim antibiotikom, hkrati pa predstavljajo rezervoar genov za odpornost, ki se lahko predvsem s plazmidi prenašajo tudi na druge, bolj patogene bakterije (npr. *S. aureus*, in *S. pseudintermedius*). Prisotnost enterokokov pri ljubitelskih vrstah živali lahko teoretično predstavlja potencialni vir okužbe za ljudi, vendar je tudi pri njih težko določiti smer prenosa okužbe (19, 20).

## ENTEROBAKTERIJE

Člani družine *Enterobacteriaceae* vključujejo številne vrste, kot so *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. in *Salmonella* spp. Mnogi živijo v prebavilih kot komenzali, lahko pa povzročijo različno težka črevesna in druga obolenja. Tudi med enterobakterijami so pogosti sevi s povečano odpornostjo proti antibiotikom, kar predstavlja pomemben problem v humani in veterinarski medicini. Posebej je treba omeniti enterobakterije, ki proizvajajo betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (ESBL), plazmidno posredovane  $\beta$ -laktamaze AmpC in v zadnjem času tudi karbapenemaze. Pri rejnih živalih lahko razmeroma pogosto najdemo prvi dve obliki, v zadnjih letih pa so opisani celo primeri izolacije enterobakterij, odpornih proti karbapenemom. Za slednje so z molekularnimi tipizacijskimi metodami ugotovili, da gre verjetno za kolonizacijo živali s človeškimi sevi. Pri hišnih živalih so prav tako opisani primeri okužb z ESBL (3), kar je morda povezano tudi z uživanjem surovega mesa.

### *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter baumannii*

*Pseudomonas aeruginosa* je po Gramu negativna bakterija, ki je v okolju prisotna povsod. V veterinarski medicini je *P. aeruginosa* običajno povezana z vnetji zunanjih sluhovodov in s piodermijami, opisane pa so tudi bolnišnične okužbe. Živalski izolati so pogosto večkratno odporni, vendar pa še ni podatkov o panrezistentnih sevih. Poleg visoke primarne odpornosti je najpogostejša sekundarna odpornost proti kinolonom, in gentamicinu (3).

Bakterije iz rodu *Acinetobacter* prav tako spadajo med vseprisotne mikroorganizme, med katerimi je *Acinetobacter baumannii* tudi klinično

pomembna vrsta. Poleg dobre sposobnosti preživetja v bolnišničnem okolju ima tudi izjemno sposobnost pridobivanja genov za odpornost (21). Nedavna poročila kažejo, da je *A. baumannii* postal pomemben tudi kot veterinarski nozokomialni patogen, saj je večina okužb živali z *A. baumannii* povezana z zdravljenjem v veterinarskih ustanovah. Doslej so bile ugotovljene različne vrste okužb, kot so piodermija pri psih, nekrotizirajoči fasciitis pri mačkah, okužba sečil, tromboflebitis in okužba spodnjih dihalnih poti, sepsa žrebet, pljučnica pri kunah in kožne lezije pri hibridnih sokolih. *A. baumannii* je primarno odporen proti ampicilinu, amoksicilinu s klavulansko kislino, cefazolinu, cefotaksim, ceftriaksonu, ertapenemu, trimetoprimu in fosfomicinu. Zaradi tega ostane za zdravljenje precej manjši nabor antibiotikov, med katerimi je večina takih, ki spadajo med rezervne za uporabo v humani medicini, predvsem karbapenemi, polimiksini in tige ciklin. Za zdravljenje živali ostanejo le še maloštevilni antibiotiki, proti katerim pa veliko izolatov razvije sekundarno odpornost. Izolati so večinoma odporni proti aminoglikozidom, tetraciklinom in fluorokinolonom.

Zdravljenje obolelih živali je pogosto podporno, vedno pa mora temeljiti na rezultatih antibiograma. Čeprav vloga živali pri širjenju specifičnih klonov v človeško populacijo in v bolnišnice še ni jasna, so študije pokazale, da so bili podobni ali celo identični kloni *A. baumannii* identificirani v obeh okoljih. Vendar je ta ugotovitev omejena le na hospitalizirane živali z bolnišničnimi okužbami (21). Med učinkovitimi postopki obvladovanja okužb z odpornimi sevi *A. baumannii* v veterinarskih bolnišnicah je še vedno ključna osredotočenost na pravilno higieno rok.

## **VEČKRATNO ODPORNE BAKTERIJE PRI TERAPEVTSKIH ŽIVALIH**

V nekaterih zdravstvenih ustanovah (najpogosteje v bolnišnicah za otroke in v ustanovah za starejše ljudi) je dobro organizirano druženje s terapevtskimi živalmi, ker lahko spodbujajo dobro počutje in izboljšajo zdravje bolnikov. Ker otroci in starostniki na podlagi svojega imunskega statusa spadajo v rizične skupine, se pogosto pojavlja vprašanje nevarnosti prenosa okužb, predvsem z večkratno odpornimi bakterijami. Maloštevilne študije so pokazale, da te živali same po sebi ne predstavljajo vira odpornih bakterij (10), verjetno tudi zato, ker v tej vlogi vedno lahko nastopajo le zdrave in dobro oskrbovane živali, vodijo pa jih dobro ozaveščeni in skrbni lastniki. Ob neupoštevanju higienskih normativov pa bi lahko prenašale okužbe med posameznimi bolniki ali med različnimi oddelki zdravniške ustanove. V Sloveniji je bila doslej opravljena le ena študija, v kateri so pri terapevtskih in delovnih psih ugotavljali morebitno kolonizacijo z MRSA ali MRSP, VRE, *E. coli* ESBL in *Clostridioides (Clostridium) difficile*. Pri nobeni živali ni bila ugotovljena prisotnost omenjenih bakterij (24).

## UPORABA KRITIČNO POMEMBNIH ANTIBIOTIKOV PRI ŽIVALIH

Mnogi lastniki svojim živalim omogočajo enakovreden življenjski standard kot sebi in zanje pogosto zahtevajo tudi enako zdravstveno oskrbo. Slednje nemalokrat vključuje tudi zahtevo po uporabi antibiotikov, ki so rezervirani le za uporabo v humani medicini, zato se veterinarji lahko znajdejo v zelo konfliktni situaciji. Primeri, ko je izolirana bakterija odporna proti vsem antibiotikom, ki so registrirani za uporabo v veterinarski medicini, so na srečo v Sloveniji še relativno redki, vendar pa se glede na trende v sosednjih državah situacija lahko zelo hitro spremeni. Pri psih je najbolj pogosta težava okužba z MRSP, kjer je večkratna odpornost tako izrazita, da nimamo več na voljo nobenega primernege antibiotika, ki bi bil registriran za uporabo v veterinarski medicini. Podobno stanje je tudi pri okužbah z *E. coli* ESBL, *A. baumannii* (21) ali pri posebno odpornih izolatih *Pseudomonas aeruginosa*. Kadar gre le za kolonizacijo živali z VOB, zdravljenje odsvetujemo oziroma ga ne izvajamo in večina lastnikov to sprejme z razumevanjem. Manjši problem so tudi okužbe na tistih delih telesa, kjer jih lahko zdravimo lokalno, ali pa celo zadošča uporaba antiseptičnih sredstev. V primerih, ko gre za sistemsko okužbo oz. je celo ogroženo življenje živali, pa je ukrepanje nujno. Zdravljenje živali z zdravili, ki so rezervirana za ljudi, je s stališča humane medicine nesprijemljivo, vendar v nekaterih državah dopuščajo možnost take uporabe, predvsem ko gre za živali s posebnim statusom in so lastniku nujno potrebni, npr. psi vodniki slepih (22–24).

## ZAKLJUČEK

Večkratno odporne bakterije se pojavljajo pri številnih vrstah domačih in divjih živali, posebno skrb pa predstavljajo hišne živali, ki živijo v zelo tesnem stiku s človekom. Pri tem lahko prihaja do izmenjave različnih vrst bakterij, smer prenosa pa je včasih težko dokazati.

Posebno zaskrbljujoči so primeri, ko pri živalih izoliramo bakterije, ki so odporne proti vsem protimikrobnim zdravilom, ki so registrirana za uporabo v veterinarski medicini, in ostanejo učinkovita le še zdravila, ki so namenjena za kritično rabo v humani medicini. Lastniki so na podlagi spletnih informacij dobro seznanjeni z obstojem takih zdravil in pogosto ne morejo razumeti, da jih veterinarji ne želijo uporabiti, ker to lahko predstavlja potencialno tveganje za javno zdravje.

V zadnjih letih se tudi veterinarji srečujejo s povečano odpornostjo bakterij in z obvladovanjem okužb v bolnišnicah za domače živali. Problematika je zelo podobna kot v humani medicini. V obeh primerih so bolnišnice objekti z veliko koncentracijo pacientov in intenzivno uporabo protimikrobnih zdravil, zato predstavljajo okolja z visokim tveganjem za pojav in širjenje bolnišničnih



okužb (3). Z naraščajočim številom odpornih bakterij in z brezkompromisnimi zahtevami lastnikov po najvišjih standardih pri zdravljenju živali lahko v prihodnosti tudi v veterinarski medicini pričakujemo zelo izraženo potrebo po razvoju novih protimikrobnih zdravil.

## LITERATURA

1. Hackman C, Gastmeier P, Schwarz S, Lübke-Becker A, Bischoff P, Leistner R. Pet husbandry as a risk factor for colonisation or infection with MDR organisms: a systematic meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: 1392–1405.
2. Akinsuyi OS, Orababa OQ, Juwon OM, Oladunjoye IO, Akande ET, Ekpueke MM, Emmanuel HE. One Health approach, a solution to reducing the menace of multidrug-resistant bacteria and zoonoses from domesticated animals in Nigeria – A review. *Global Biosecurity*, 2021; 3(1).
3. Pomba C, Rantala M, Greko C, Baptiste KE, Catty B, van Duijkeren E, Mateus A, Moreno MA, Pyörälä S, Ružauskas M, Sanders P, Teale C, Threlfall EJ, Kunsagi Z, Torren-Edo J, Jukes H, Törneke K. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 1;72(4): 957–68.
4. Harrison EM, Weinert LA, Holden MT, Welch JJ, Wilson K, Morgan FJ, Harris SR, Loeffler A, Boag AK, Peacock SJ, Paterson GK, Waller AS, Parkhill J, Holmes MA. A shared population of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 15 circulates in humans and companion animals. *mBio*. 2014; 13;5(3):e00985-13. doi: 10.1128/mBio.00985-13. PMID: 24825010; PMCID: PMC4030480.
5. Golob M, Pate M, Kušar D, Zajc U, Papić B, Očepek M, Zdovc I, Avberšek J. Antimicrobial Resistance and Molecular Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Two Pig Farms: Longitudinal Study of LA-MRSA. *Antibiotics*. 2022; 11(11):1532. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111532>
6. Avberšek J, Golob M, Papić B, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Establishing links between animals and humans on livestock holdings. *Transbound Emerg Dis*. 2021;68:789–801.
7. Haulisah NA, Hassan L, Jajere SM, Ahmad NI, Bejo SK (2022) High prevalence of antimicrobial resistance and multidrug resistance among bacterial isolates from diseased pets: Retrospective laboratory data (2015–2017). *PLoS ONE* 17(12): e0277664. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1371/>
8. Khairullah AR, Sudjarwo SA, Effendi MH, Ramandinianto SC, Gelolodo MA, Widodo A, Riwu KHP, Kurniawati DA. Pet animals as reservoirs for spreading methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to human health. *J Adv Vet Anim Res*. 2023; 31;10(1): 1-13. Dosegljivo na: doi: 10.5455/javar.2023.j641.
9. Leonard FC, Markey BK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review. *VetJ* 2008; 175: 27–36.
10. De Agar AC, Perlin Silva JF, Kim LM, Renan Kimura Rosot, Espinola Filho R, Letícia Séra Castanho L, Cieslinski J, Ribeiro VST, Tuon FF. Investigation of multidrug-resistant bacteria in dogs enrolled at animal-assisted therapy in a trauma and surgical emergency hospital. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2022; 43: 1722–59. Dosegljivo na: doi:10.1017/ice.2021.358
11. Nienhoff U, Kadlec K, Chaberny IF, Verspohl J, Gerlach GF, Schwarz S, Simon D, Nolte I, Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between humans and dogs: two case reports, *J Antimicrob Chemother*. 2009; 6 (3): 660–662. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1093/jac/dkp243>
12. van Duijkeren E, ten Horn L, Wagenaar JA et al. Suspected horse-to-human transmission of MRSA ST398. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17: 1137–9.

13. Catry B, Van Duijkeren E, Pomba MC *et al.* . Reflection paper on MRSA in food-producing and companion animals: epidemiology and control options for human and animal health. *Epidemiol Infect.* 2010; 138: 626–44.
14. Avberšek J, Papič B, Kušar D, Erjavec V, Seme K, Golob M, Zdovc I. Feline otitis externa caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mixed hemolytic phenotype and overview of possible genetic backgrounds. *Antibiotics.* 2021; 10 (5), art. 599, str. 1-11. Dosegljivo na: doi: 10.3390/antibiotics10050599.
15. Grönlund Andersson U, Wallensten A, Hægghman S *et al.* . Outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and dogs in Swedish small animal hospitals. *Scand J Infect Dis.* 2014; 46: 310–4.
16. Papič B, Golob M, Zdovc I, Kušar D, Avberšek J. Genomic insights into the emergence and spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary clinics. *Veterinary Microbiology.* [Online ed.]. 2021, vol. 258, art. 109119, str. 1-7. Dosegljivo na: doi: 10.1016/j.vetmic.2021.109119
17. Pleh Š. Značilnosti proti metiicilinu odpornih izolatov *Staphylococcus pseudintermedius* pri psih [magistrsko delo] Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2022.
18. Nowakiewicz A, Zięba P, Gnat S, Trościańczyk A, Osińska M, Łagowski D, Kosior-Korzecka U, Puzio I. A significant number of multi-drug resistant *Enterococcus faecalis* in wildlife animals; long-term consequences and new or known reservoirs of resistance? *Sci Total Environ.* 2020 Feb 25;705:135830. Dosegljivo na: doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.135830.
19. Nilsson O. Vancomycin resistant enterococci in farm animals - occurrence and importance. *Infect Ecol Epidemiol.* 2012;2. Dosegljivo na: doi: 10.3402/iee.v2i0.16959. Epub 2012 Apr 19.
20. Golob M, Pate M, Kušar D, Dermota U, Avberšek J, Papič B, Zdovc I. Antimicrobial resistance and virulence genes in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* from humans and retail red meat. *BioMed research international.* 2019, vol. 2019, str. 1-12. Dosegljivo na: doi: 10.1155/2019/2815279
21. Van der Kolk JH, Endimiani A, Graubner C, Gerber V, Perreten V. *Acinetobacter* in veterinary medicine, with an emphasis on *Acinetobacter baumannii*. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019 Mar;16:59-71. Dosegljivo na: doi: 10.1016/j.jgar.2018.08.011. Epub 2018 Aug 23.
22. Kaspar U, von Lutzau A, Schlattmann A, Roesler U, Kočnik R, Becker K. (2018) Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among small companion animals in Germany. *PLoS ONE.* 2018; 13 (12): e0208364. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1371/journal>.
23. Scott GM, Thomson R, Malone-Lee J *et al.*. Cross-infection between animals and man: possible feline transmission of *Staphylococcus aureus* infection in humans? *J Hosp Infect* 1988; 12:29–34.
24. Žitnik Oitzl T, Naraločnik M. Delovne in terapevtske živali kot možni nosilci bakterijskih povzročiteljev bolezn. [Prešernova naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2013.

# **POMEN MIKROBIOTE PRI ZMANJŠEVANJU PRENOSOV VEČKRATNO ODPORNIH BAKTERIJ V DOMAČEM OKOLJU**

## ***THE ROLE OF THE MICROBIOTA IN REDUCING THE TRANSMISSION OF MULTI-RESISTANT BACTERIA IN THE COMMUNITY***

Maja Rupnik, Urša Miklavčič, Aleksander Mahnič,

### **IZVLEČEK**

Črevesna mikrobiota je kompleksna združba mikroorganizmov, ki za nas opravlja številne naloge, pri čemer med pomembnejše štejemo kolonizacijsko rezistenco proti patogenim bakterijam. Porušenje mikrobiote, ki ga imenujemo disbioza, vodi v povišano kolonizacijo z večkrat odpornimi bakterijami kot tudi povečano število genov za odpornost v celokupni mikrobnii združbi. Zato črevesna mikrobiota pri človeku velja za pomemben rezervoar odpornih bakterij in genov za odpornost proti antibiotikom. Razen črevesne mikrobiote je lahko tudi mikrobiota dihal pomemben rezervoar genov za odpornost.

Prisotnost odpornih in večkratno odpornih bakterij v črevesu ljudi v domačem okolju je odvisna predvsem od kombinacije dveh dejavnikov: izpostavljenosti odpornim bakterijam in funkcionalnosti mikrobiote, predvsem njene kolonizacijske rezistence.

V prispevku se osredotočamo na pregled študij o prevalenci večkratno odpornih bakterij ter genov za odpornost v črevesni mikrobioti pri zdravi populaciji. Navajamo najbolj razširjene pristope za ohranjanje uravnotežene črevesne mikrobiote ter se opredelimo do dejavnikov, ki predstavljajo največje tveganje za disbiozo ter posledično kopičenje genov za odpornost v mikrobioti.

**Ključne besede:** mikrobiota, disbioza, kolonizacijska rezistenca, hrana, potovanja, probiotiki.

## ABSTRACT

Intestinal microbiota is a complex population of microorganisms that perform many tasks, one of the most important of which is colonization resistance against pathogens. Disruption of the microbiota, dysbiosis, leads to increased colonization with multiresistant bacteria as well as an increased number of resistance genes in the gut ecosystem. Therefore, the human intestinal microbiota is considered an important reservoir of resistant bacteria and antibiotic resistance genes. Apart from the gut microbiota, the respiratory microbiota may also be an important reservoir of resistance genes.

The presence of resistant and multi-resistant bacteria in the gut microbiota in individuals in the community depends mainly on a combination of two factors: exposure to resistant bacteria and the functionality of the microbiota, especially the colonization resistance.

We will describe studies on the prevalence of multi-resistant bacteria and resistance genes in the gut microbiota in a healthy population. We will also describe the most widespread approaches for maintaining a balanced intestinal microbiota, and define the risk for dysbiosis that is associated with subsequent accumulation of resistance genes in gut microbiota.

**Key words:** microbiota, dysbiosis, colonization resistance, food, travel, probiotics.

## ČREVESNA MIKROBIOTA – RAVNOTEŽJE IN DISBIOZA

Črevesna mikrobiota je populacija številnih in raznolikih mikroorganizmov, ki naseljujejo naše črevo. Bakterije in njihovi virusi (bakteriofagi) predstavljajo 99 % celotne mikrobne populacije, medtem ko glive, arheje in protozoi predstavljajo preostali del (1). Tako se večina raziskav človeške črevesne mikrobiote osredotoča na raziskave bakterij. V tej združbi prevladujejo bakterije debel Bacteroides in Firmicutes, medtem ko so v manjši meri zastopane tudi bakterije debel Proteobacteria, Actinobacteria, Verrucomicrobia in Fusobacteria.

Mikrobi v črevesju opravljajo različne biološke funkcije, kot je presnova človeku neprebavljivih vlaknin, učenje in regulacija imunskega sistema, zaščita pred kolonizacijo s patogenimi mikroorganizmi ter produkcija sekundarnih metabolitov, ki vzdržujejo tesnost črevesnega epitela in vplivajo na različne organske sisteme (2). Trenutno zdrava črevesna mikrobiota še ni jasno definirana, vendar so znani določeni kazalci, ki opredeljujejo uravnoteženo, zdravo mikrobioto. Ti so opredeljeni na nivoju taksonomske sestave in raznovrstnosti bakterijskih skupin, njihove funkcionalnosti in metabolnih

produktov ter časovne stabilnosti celotnega sistema (3).

Porušenje oz. prevlada določenih bakterijskih vrst pomeni prehod v neravnotežje ali disbiozo. V tem stanju so vse funkcije črevesne mikrobiote bolj ali manj okrnjene, odvisno od tega, kako močno je disbioza izražena.

## **ČREVESNA MIKROBIOTA, VEČKRATNO ODPORNE BAKTERIJE IN KOLONIZACIJSKA REZISTENCA**

Bakterijske predstavnike črevesne mikrobiote, ki so stalno ali pogosto prisotni ter niso povezani s povzročanjem bolezni, temveč predominantno s pozitivnimi vlogami, imenujemo komenzali. Črevo pa je rezervoar tudi za potencialno patogene bakterije, ki so lahko samo prisotni (asimptomatska kolonizacija), lahko pa se razrastejo, razširijo in povzročajo endogene okužbe. Take predstavnike imenujemo patobionti (4). Tudi številne bakterijske vrste, ki vključujejo nosilce večkratnih odpornosti, imajo rezervoar v črevesu ter jih prištevamo med patobionte. To so na primer enterokoki, oporni proti vankomicinu (VRE), proti metilicinu odporni stafilokoki (MRSA), pseudomonasi in acinetobaktri, odporni proti karbapenemom, predvsem pa večkratno odporne enterobakterije (in med njimi *E. coli* in *Klebsiella* spp. z betalaktamazami z razširjenim spektrom delovanja ali s karbapenemazami, *Salmonella* spp in *Shigella* spp. odporne proti kinolonom). V črevesu se pri zdravih ljudeh običajno nahajajo v zelo majhnem številu, lahko tudi pod mejo detekcije ali le prehodno. Razlog je v inhibitornem delovanju črevesne mikrobiote. Pojav, ko črevesna mikrobiota preprečuje naselitev ali razraščanje bakterij, imenujemo kolonizacijska rezistenca. To je ena izmed pomembnejših vlog črevesne mikrobiote in izostane pri porušeni, disbiotični mikrobioti. Kolonizacijska rezistenca vključuje številne mehanizme, tako direktne kot indirektno (5). Naši črevesni komenzali lahko izrabljajo hranila in tako preprečujejo uspešno rast patobiontom, lahko direktno uničujejo druge bakterije, lahko s svojimi metabolnimi produkti spreminjajo pH, tako da je manj ustrezen za patobionte, in lahko vplivajo na metabolizem žolčnih kislin, ki so pomemben signal za patogene sporogene bakterije (npr. *Clostridioides difficile*). Indirektni mehanizmi vključujejo predvsem vpliv črevesnih komenzalov na izboljšano delovanje celic imunskega sistema ter na celice črevesnega epitela, ki nato izločajo različne protimikrobne peptide ali zgoj zagotavljajo čvrsto epitelijsko pregrado, ki preprečuje vdor patobiontov iz črevesa v naš sistem. Zaradi raznolikih mehanizmov kolonizacijske rezistence je tudi zaščitna vloga proti posameznim vrstam patogenih bakterij vezana na različne predstavnike črevesne mikrobiote (5). Natančna sestava tovrstnih konzorcijev je le delno znana, vendar bodo nova znanja na tem področju vodila v razvoj ciljanih probiotičnih in prebiotičnih pripravkov za učinkovito preprečevanje kolonizacije ali kot podporno zdravljenje pri črevesnih okužbah.

## ČREVESNA MIKROBIOTA KOT REZERVOAR VEČKRATNO ODPORNIH BAKTERIJ IN GENOV ZA ODPORNOST PROTI ANTIBIOTIKOM

Kot smo že opisali, je črevo ena od naravnih niš različnih vrst, ki lahko pridobijo gene za odpornost proti antibiotikom. V črevesu se bodo te bakterije razmnoževale ter predstavljale tveganje za nosilca zaradi možnih endogenih okužb, ali pa bodo predstavljale tveganje za kontaminacijo okolja in prenos med osebami.

Razrast večkratno odpornih bakterij pomeni tudi večjo verjetnost horizontalnega prenosa genov med sorodnimi vrstami bakterij in tako širjenje genov za odpornost proti antibiotikom (6,7). Črevesna mikrobiota je tako pomemben rezervoar genov za odpornost (8) in njihov nabor se s starostjo praviloma povečuje (9, 10). Ti geni se običajno nahajajo na mobilnih elementih genoma (plazmidi, transpozoni) in si jih lahko komezali in patogeni med seboj izmenjujejo.

Uporaba antibiotikov v prvi vrsti povzroči upad bakterijske raznolikosti v mikrobioti, ustvari se selekcijsko ozko grlo, ki daje prednost proti antibiotikom odpornim in tolerantnim vrstam (11). Dodatno se ob uporabi antibiotikov zaradi stresa ob selekcijskem pritisku poveča frekvenca horizontalnih prenosov genov in posledično se poveča celokupno število in raznolikost genov za odpornosti v mikrobioti (12).

Pri ljudeh v domačem okolju v črevesni mikrobioti pogosto najdemo različne gene za odpornost proti antibiotikom (10, 13, 14). V manjši študiji na Nizozemskem so 23 zdravih prostovoljcev spremljali v obdobju štirih tednov (14). Geni za laktamazo beta *bla*CTX-M so bili prisotni pri 17,4 % vzorcev, genov za *vanA* niso zaznali. Ghosh in sodelavci so proučevali gene v metagenomih 275 oseb iz različnih držav in različne starosti. Pri več kot 250 osebah so našli gene za odpornost proti tetraciklinu, bacitracinu in vankomicinu. Poročali so tudi, da je bilo več genov za odpornost v vzorcih iz Španije, Francije in Italije v primerjavi z ZDA in Dansko. V Kitajski populaciji je bila raznolikost genov zelo majhna, vendar je bila njihova pogostost največja med vsemi preiskovanimi populacijami (10). V novejši in obsežnejši študiji so Lee in sodelavci (2023) preiskali 3096 mikrobiomov oseb, ki niso jemale antibiotikov, in ugotovili so, da pogostnost genov za odpornosti kot tudi taksonomska raznolikost mikrobiote korelirata s porabo antibiotikov v državi. Vsi preiskani metagenomi so se uvrstili v dve skupini glede na gene za odpornost v dva tako imenovana rezistotipa. Razen črevesne so bile v raziskavo vključene tudi druge mikrobiote; največ genov za odpornost so našli v respiratorni in črevesni mikrobioti (povprečno 17,5 in 16 genov na osebo), manj pa v ustih in na koži (povprečno 11 in 4 geni na osebo). Razen črevesne mikrobiote je tako tudi mikrobiota

dihal pomemben rezervoar genov za odpornost (13).

Meta analiza 113 publikacij je potrdila, da nosilstvo *E. coli* z betalaktamazami z razširjenim spektrom delovanja (ESBL) globalno narašča in sicer hitreje v domačem kot bolnišničnem okolju (15). V letih od 2001 do 2005 se je globalna prevalenca nosilcev *E. coli* ESBL v bolnišničnem okolju povečala 3-krat (s 7 % na 25,7 %) v domačem pa kar 10-krat (z 2,6 % na 26,4 %). Meta analiza 15 publikacij je identificirala kot najpogostejše dejavnike tveganja za kolonizacijo z *E. coli* z ESBL zdravljenje z antibiotiki v preteklih 12 mesecih, simptome driske, potovanje v Indijo in vegetarijanski način prehranjevanja (16).

## **ČREVESNA MIKROBIOTA IN VEČKRATNO ODPORNE BAKTERIJE V DOMAČEM OKOLJU**

Prisotnost odpornih in večkratno odpornih bakterij v črevesu ljudi v domačem okolju je odvisna predvsem od kombinacije dveh dejavnikov: izpostavljenosti odpornim bakterijam in funkcionalnosti mikrobiote, predvsem njene kolonizacijske rezistence.

Mikrobiota zdravega posameznika je načeloma stabilna (17). Običajno se le minimalno spreminja skozi dan (saj nanjo vplivajo cirkadiani ritmi), v časovnem obdobju tednov pa na nihanje sestave vplivata hrana ter različne dejavnosti, npr. šport, potovanja. Tudi v študiji, ki trenutno poteka na Oddelku za mikrobiološke raziskave Centra za medicinsko mikrobiologijo na NLZOH, in kjer spremljamo črevesno mikrobioto pri zdravih moških prostovoljcih v šestmesečnem obdobju, smo ugotovili, da se posamezniki razlikujejo med seboj glede na nihanja sestave črevesne mikrobiote ter da nekateri dogodki, kot so jemanje antibiotikov, uporaba zdravil ali migrene, povzročijo zmanjšanje pestrosti črevesne mikrobiote.

Večjo ali manjšo občasno disbiozo lahko povzročijo vnetja ali okužbe, slaba prehrana (visoka vsebnost sladkorja in nizka vsebnost prehranskih vlaknin, hrana, bogata z živili živalskega izvora), stres ali pomanjkanje spanja (18). Antibiotiki imajo znano negativne učinke na črevesno mikrobioto, predvsem vodijo v znižano raznolikost črevesne mikrobiote (4). Disbiozo lahko povzročajo tudi številna druga zdravila, med najbolj pogostimi in opisanimi so metformin, zaviralci potonske črpalke in antidepresivi (19–21). Dnevno zaužijemo tudi veliko drugih snovi, ki imajo lahko negativne učinke na mikrobioto, kot so na primer prehranski aditivi (emulgatorji, umetna sladila), ostanki antibiotikov in pesticidov na živilih, težke kovine, škodljivi produkti, ki nastajajo med pripravo hrane, in snovi, ki se sproščajo iz embalaže (19).

V domačem okolju lahko tako neodvisno od jemanja antibiotikov pride do občasnega večjega ali manjšega porušenja ravnotežja v črevesni mikrobioti.

S tem nastanejo razmere, v katerih se odporne bakterije, ki smo jih zaužili in bi se sicer samo kratkotrajno zadržale v prebavilih, lahko razrastejo in dolgotrajno kolonizirajo črevo. Predvsem je značilna z disbiozo povezana razrast enterobakterij in enterokokov (4, 13, 22).

Viri in načini, s katerimi v domačem okolju vnašamo odporne in večkratno odporne bakterije v prebavila, so raznoliki in vključujejo okolje (voda, prst, površine), stik z nosilci (ljudje ali živali) ter v veliki meri hrano (23, 24). VRE, MRSA, *E. coli* z encimi za ESBL in *Acinetobacter baumannii* so lahko prisotni v mesu, mesnih izdelkih, zelenjavi in fermentiranih mlečnih izdelkih (25–30). Uživanje rdečega mesa je bilo povezano z večjim tveganjem za kolonizacijo z *E.coli* z encimi ESBL, medtem ko predstavlja uživanje rib manjše tveganje (16). O povečanem tveganju so poročali tudi ob uživanju mlečnih izdelkov ali z vegetarijanskim načinom prehranjevanja (16). Razen vnosa patogenih večkratno odpornih bakterij s hrano tudi vnašamo bakterije, ki niso patogene, a imajo gene za odpornost in jih nato v črevesju s horizontalnimi prenosi predajo sorodnim bakterijam, npr. prenos med enterokoki (31).

Pomemben način vnosa večkratno odpornih bakterij so potovanja, predvsem v regije z veliko obremenitvijo z večkratno odpornimi bakterijami (npr. Indija, Azija, Afrika, južni predel Evrope) (32–34). Potovanje namreč vključuje oba pomembna dejavnika, visoko stopnjo izpostavljenosti in spremembe črevesne mikrobiote predvsem zaradi spremenjene prehrane, ki lahko vodi v disbiozo. Kantele in sod. so za razliko od večine študij izvajali redna vzorčenja med potovanjem in ugotovili, da je bil vsak vključen posameznik vsaj enkrat koloniziran z večkratno odpornim sevom (34).

## **KAKO ZMANJŠEVATI TVEGANJE ZA KOLONIZACIJO Z VEČKRATNO ODPORNIMI BAKTERIJAMI V DOMAČEM OKOLJU**

Na črevesno mikrobioto vezani terapevtski ali preventivni pristopi za preprečevanje ali zmanjšanje nosilstva večkratno odpornih bakterij so trenutno še v razvoju. Med najbolj obetavne rešitve prištevamo prebiotike in probiotike in pripravke, s katerimi bi vezali ostanke antibiotikov in tako zaščitili črevesno mikrobioto, v skrajnih primerih presaditev črevesne mikrobiote (ang. fecal microbiota transplantation ali FMT) (4,35,36). Klinične študije o učinku probiotikov in prebiotikov na zmanjševanje kolonizacije z večkratno odpornimi bakterijami so redke ali trenutno v teku (37). Dobre rezultate so v večih študijah dosegli z uporabo probiotičnega seva *Lactobacillus rhamnosus* GG za zmanjševanje kolonizacije z VRE. Manj uspešni so rezultati uporabe različnih probiotikov za zmanjševanje kolonizacije po s Gramu negativnimi večkratno odpornimi bakterijami (4, 37).



V domačem okolju je za vzdrževanje eubiotične, to je uravnotežene črevesne mikrobiote možno uporabiti vse naštetе razen FMT. Pomemben je predvsem zdrav življenjski slog in zdrava ter raznolika prehrana. S slednjo zagotavljamo pestrost hranil, ki podpira rast širokega nabora mikroorganizmov v črevesu in s tem posledično ohranjanja pestrosti mikrobiote. Naša hranila zagotavljajo tudi snovi, iz katerih bakterije med svojo rastjo izdelujejo pomembne metabolite, ki skrbijo za integriteto epitela, delovanje imunskega sistema, protivnetno zaščito ter kolonizacijsko rezistenco proti patogenom.

Dobro je zmanjševati vnos za mikrobioto škodljivih snovi (19) ter hrane, potencialno kontaminirane z večkratno odpornimi bakterijami (npr. predpripravljene solate). Z verjetnostnim modelom so pokazali, da lahko dolgoročno povečanje števila genov za odpornosti v črevesu zmanjšamo predvsem z manjšim vnosom teh s hrano in vodo kot tudi z zmanjšano uporabo antibiotikov (24). Predvsem je pomembno opažanje, da oba ukrepa delujeta močno sinergistično in lahko že majhno zmanjšanje pri vsakem od njiju vpliva na zelo močno zmanjšanje števila genov za odpornost v črevesu.

## ZAKLJUČEK

V članku smo izpostavili črevesno mikrobioto kot pomemben rezervoar večkratno odpornih bakterij kot tudi genov za odpornost. Z vzdrževanjem uravnotežene mikrobiote lahko pomembno prispevamo k zmanjševanju nosilstva večkratno odpornih bakterij v zdravi populaciji. To lahko dosežemo z zdravim življenjskim slogom in z raznoliko prehrano. V domačem okolju različni dejavniki, kot so antibiotiki, druga zdravila ter škodljive snovi v hrani in okolju, vodijo v disbiozo in posledično v večjo dovzetnost mikrobiote za kolonizacijo z večkratno odpornimi bakterijami ter večjo frekvenco horizontalnega prenosa genov za odpornost.

Številne raziskave, usmerjene v boljše poznavanje kompleksnega mehanizma kolonizacijske rezistence, pa bodo vodile v razvoj novih preventivnih in terapevtskih pristopov za zmanjšanje kolonizacije z večkratno odpornimi bakterijami, predvsem na osnovi prebiotikov in probiotikov.

## LITERATURA

1. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol*. januar 2016;14(1):20–32.
2. Puértolas-Balint F, Schroeder BO. Does an Apple a Day Also Keep the Microbes Away? The Interplay Between Diet, Microbiota, and Host Defense Peptides at the Intestinal Mucosal Barrier. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [citirano 25. avgust 2023];11. Dostopno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01164>
3. Wilmanski T, Rappaport N, Diener C, Gibbons SM, Price ND. From taxonomy to metabolic output: what factors define gut microbiome health? *Gut Microbes*. 1. januar 2021;13(1):1907270.
4. Wuethrich I, W. Pelzer B, Khodamoradi Y, Vehreschild MJGT. The role of the human gut microbiota in colonization and infection with multidrug-resistant bacteria. *Gut Microbes*. 1. januar 2021;13(1):1911279.
5. Sorbara MT, Pamer EG. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. *Mucosal Immunol*. januar 2019;12(1):1–9.
6. Le Guern R, Stabler S, Gosset P, Pichavant M, Grandjean T, Faure E, idr. Colonization resistance against multi-drug-resistant bacteria: a narrative review. *J Hosp Infect*. 1. december 2021;118:48–58.
7. Isles NS, Mu A, Kwong JC, Howden BP, Stinear TP. Gut microbiome signatures and host colonization with multidrug-resistant bacteria. *Trends Microbiol*. 1. september 2022;30(9):853–65.
8. Anthony WE, Burnham CAD, Dantas G, Kwon JH. The Gut Microbiome as a Reservoir for Antimicrobial Resistance. *J Infect Dis*. 16. junij 2021;223(12 Suppl 2):S209–13.
9. Wu L, Xie X, Li Y, Liang T, Zhong H, Ma J, idr. Metagenomics-Based Analysis of the Age-Related Cumulative Effect of Antibiotic Resistance Genes in Gut Microbiota. *Antibiotics*. 20. avgust 2021;10(8):1006.
10. Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. september 2022;19(9):565–84.
11. Crits-Christoph A, Hallowell HA, Koutouvalis K, Suez J. Good microbes, bad genes? The dissemination of antimicrobial resistance in the human microbiome. *Gut Microbes*. 14(1):2055944.
12. Woods LC, Gorrell RJ, Taylor F, Connallon T, Kwok T, McDonald MJ. Horizontal gene transfer potentiates adaptation by reducing selective constraints on the spread of genetic variation. *Proc Natl Acad Sci*. 27. oktober 2020;117(43):26868–75.
13. Lee K, Raguideau S, Sirén K, Asnicar F, Cumbo F, Hildebrand F, idr. Population-level impacts of antibiotic usage on the human gut microbiome. *Nat Commun*. 2. marec 2023;14(1):1191.
14. Malin JJ, von Wintersdorff CJH, Penders J, Savelkoul PHM, Wolffs PFG. Longitudinal fluctuations of common antimicrobial resistance genes in the gut microbiomes of healthy Dutch individuals. *Int J Antimicrob Agents*. 1. marec 2023;61(3):106716.
15. Bezabih YM, Bezabih A, Dion M, Batard E, Tekla S, Obole A, idr. Comparison of the global prevalence and trend of human intestinal carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* between healthcare and community settings: a systematic review and meta-analysis. *JAC-Antimicrob Resist*. 2. junij 2022;4(3):dlac048.
16. Hu Y, Matsui Y, W Riley L. Risk factors for fecal carriage of drug-resistant *Escherichia coli*: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 11. februar 2020;9(1):31.
17. Martino C, Dillmore AH, Burcham ZM, Metcalf JL, Jeste D, Knight R. Microbiota succession throughout life from the cradle to the grave. *Nat Rev Microbiol*. 29. julij 2022;1–14.

18. Hrnčir T. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms*. 7. marec 2022;10(3):578.
19. Lindell AE, Zimmermann-Kogadeeva M, Patil KR. Multimodal interactions of drugs, natural compounds and pollutants with the gut microbiota. *Nat Rev Microbiol*. julij 2022;20(7):431–43.
20. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, idr. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 29. marec 2018;555(7698):623–8.
21. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, idr. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol*. 14. junij 2019;25(22):2706–19.
22. Mahnic A, Breskvar M, Dzeroski S, Skok P, Pintar S, Rupnik M. Distinct Types of Gut Microbiota Dysbiosis in Hospitalized Gastroenterological Patients Are Disease Non-related and Characterized With the Predominance of Either Enterobacteriaceae or Enterococcus. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 [citirano 27. september 2023];11. Dostopno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.00120>
23. Kim DW, Cha CJ. Antibiotic resistome from the One-Health perspective: understanding and controlling antimicrobial resistance transmission. *Exp Mol Med*. marec 2021;53(3):301–9.
24. Todman H, Arya S, Baker M, Stekel DJ. A model of antibiotic resistance genes accumulation through lifetime exposure from food intake and antibiotic treatment. *PLOS ONE*. 17. avgust 2023;18(8):e0289941.
25. Robredo B, Singh KV, Baquero F, Murray BE, Torres C. Vancomycin-resistant enterococci isolated from animals and food. *Int J Food Microbiol*. 25. marec 2000;54(3):197–204.
26. Novais C, Coque TM, Costa MJ, Sousa JC, Baquero F, Peixe LV. High occurrence and persistence of antibiotic-resistant enterococci in poultry food samples in Portugal. *J Antimicrob Chemother*. december 2005;56(6):1139–43.
27. Lupo A, Vogt D, Seiffert SN, Endimiani A, Perreten V. Antibiotic resistance and phylogenetic characterization of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from commercial raw meat in Switzerland. *J Food Prot*. november 2014;77(11):1976–81.
28. Dhup V, Kearns AM, Pichon B, Foster HA. First report of identification of livestock-associated MRSA ST9 in retail meat in England. *Epidemiol Infect*. oktober 2015;143(14):2989–92.
29. Mathur S, Singh R. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria--a review. *Int J Food Microbiol*. 15. december 2005;105(3):281–95.
30. Schwaiger K, Helmke K, Hölzel CS, Bauer J. Antibiotic resistance in bacteria isolated from vegetables with regards to the marketing stage (farm vs. supermarket). *Int J Food Microbiol*. 15. avgust 2011;148(3):191–6.
31. Jahan M, Zhanel GG, Sparling R, Holley RA. Horizontal transfer of antibiotic resistance from *Enterococcus faecium* of fermented meat origin to clinical isolates of *E. faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Int J Food Microbiol*. 16. april 2015;199:78–85.
32. Bevan ER, McNally A, Thomas CM, Piddock LJV, Hawkey PM. Acquisition and Loss of CTX-M-Producing and Non-Producing *Escherichia coli* in the Fecal Microbiome of Travelers to South Asia. *mBio*. 11. december 2018;9(6):e02408-18.
33. D'Souza AW, Boolchandani M, Patel S, Galazzo G, van Hattem JM, Arcilla MS, idr. Destination shapes antibiotic resistance gene acquisitions, abundance increases, and diversity changes in Dutch travelers. *Genome Med*. 7. junij 2021;13(1):79.
34. Kantele A, Kuenzli E, Dunn SJ, Dance DAB, Newton PN, Davong V, idr. Dynamics of intestinal multidrug-resistant bacteria colonisation contracted by visitors to a high-endemic setting: a prospective, daily, real-time sampling study. *Lancet Microbe*. april 2021;2(4):e151–8.

35. Crouzet L, Rigottier-Gois L, Serron P. Potential use of probiotic and commensal bacteria as non-antibiotic strategies against vancomycin-resistant enterococci. *FEMS Microbiol Lett.* april 2015;362(8):fzv012.
36. Ducarmon QR, Zwitter RD, Hornung BVH, van Schaik W, Young VB, Kijper EJ. Gut Microbiota and Colonization Resistance against Bacterial Enteric Infection. *Microbiol Mol Biol Rev MMR.* 21. avgust 2019;83(3):e00007–19
37. Newman AM, Arshad M. The Role of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Combating Multidrug-Resistant Organisms. *Clin Ther.* 2020 Sep;42(9):1637-1648. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.06.011.

# **POMEN ZUNAJBOLNIŠNIČNEGA OKOLJA ZA OKUŽBE Z BAKTERIJO *CLOSTRIDIODES DIFFICILE***

## ***THE IMPORTANCE OF THE NON-HOSPITAL ENVIRONMENT FOR CLOSTRIDIODES DIFFICILE INFECTIONS***

Sandra Janežič, Maja Rupnik

### **IZVLEČEK**

Bakterija *Clostridioides difficile* je ena najpomembnejših povzročitelj črevesnih okužb pri ljudeh. Čeprav se je okužbe s *C. difficile* dolgo povezovalo predvsem z bolnišničnim okoljem, ki je še vedno pomemben rezervoar bakterije, pa številne nedavne raziskave pričajo o vse večjem pomenu izvenbolnišničnega okolja. Spore bakterije *C. difficile* so ubikvitarne, najdemo jih tako pri ljudeh, živalih kot tudi v različnih okoljih in hrani. Genomske analize izolatov so razkrile, da so izolati iz bolnišnic povezani z zunajbolnišničnimi izolati, kar nakazuje na kompleksno prepletanje med bolnišničnim in zunajbolnišničnimi rezervoarji. Za boljši nadzor širjenja okužb s *C. difficile* je torej ključen celovit pristop v smislu Enega zdravja, ki vključuje poleg spremljanja okužb pri ljudeh tudi spremljanje *C. difficile* v okolju, pri živalih ter v hrani. Dobro razumevanje dinamike prenosov med različnimi rezervoarji je namreč bistveno za obvladovanje in preprečevanje širjenja *C. difficile* ter za zmanjševanje bremena okužb tako v bolnišničnem kot tudi zunajbolnišničnem okolju.

**Ključne besede:** *Clostridioides difficile*, zunajbolnišnično okolje, rezervoarji, hrana, genomske analize, Eno zdravje.

## ABSTRACT

*Clostridioides difficile* is one of the most important intestinal pathogens in humans. Although *C. difficile* infections have long been associated mainly with the hospital environment, which is still an important reservoir of the bacterium, a number of recent studies have shown the increasing importance of the non-hospital environments. *C. difficile* spores are ubiquitous, and found in humans, animals, in the environment and food. Genetic analysis of isolates showed that isolates from hospitals are closely related to isolates from non-hospital reservoirs, suggesting a complex interplay between all reservoirs. In order to better control the spread of *C. difficile* infections, a holistic approach, the One Health approach, is essential, which includes monitoring *C. difficile* not only in humans but also in the environment, in animals and in food. A good understanding of the transmission dynamics between different reservoirs is needed to control and prevent the spread of *C. difficile* and to reduce the burden of infections both in and outside the hospital settings.

**Key words:** *Clostridioides difficile*, non-hospital reservoirs, food, genome comparisons, One Health.

## UVOD

*Clostridioides (Clostridium) difficile* je anaerobna, sporogena bakterija, ki povzroča okužbe pri ljudeh s porušeno sestavo črevesne mikrobiote, predvsem pri starejših, hospitaliziranih bolnikih in bolnikih, zdravljenih z antibiotiki. Okužbe s *C. difficile* (OCD) lahko potekajo asimptomatsko, kot driska, kolitis ali v težjih primerih psevdomembranozni kolitis (1).

Prenos *C. difficile* poteka po fekalno-oralni poti, običajno preko umazanih rok. Tako asimptomatsko kolonizirani kot tudi simptomatski posamezniki izločajo spore bakterije *C. difficile* v blatu in lahko kontaminirajo okolico. Roke se lahko kontaminirajo ob neposrednem stiku s posameznikom ali posredno preko kontaminiranega okolja. V bolnišničnem okolju so spore *C. difficile* našli na straniščih, na posteljah, posteljninah, medicinski opremi (2) in podplatih obuval (60 % obuval bolnišničnega osebja je bilo v slovenski študiji pozitivnih). V tej raziskavi smo pokazali tudi, da so izolati iz podplatov obuval bolnišničnega osebja in bolnikov genetsko sorodni, kar pomeni, da se spore *C. difficile* lahko prenašajo na podplatih čevljev (3).

Čprav OCD običajno povezujemo z zdravstvenimi ustanovami, se okužbe vse pogosteje pojavljajo tudi v domačem okolju, pri ljudeh brez klasičnih dejavnikov tveganja (obolevajo mlajše osebe brez predhodne antibiotične terapije). Okužbe, pridobljene v domačem okolju, lahko predstavljajo pomemben delež OCD (od 14 % v Evropi do 30 % v Avstraliji) (4,5). V ZDA se je npr. incidenca

okužb, povezanih z zdravstvenimi ustanovami, od leta 2013 do 2017 znižala, medtem ko je incidenca doma pridobljenih okužb ostala nespremenjena in je v letu 2017 prestavljala že 60 % OCD (6). V Sloveniji je bilo v obdobju od leta 2016–2020 13,8 % primerov OCD pridobljenih v domačem okolju (7).

Za bolnišnično okolje je do nedavnega veljalo, da se OCD pretežno prenašajo med hospitaliziranimi simptomatskimi bolniki. Asimptomatski bolniki, od 6 do 11 % bolnikov naj bi bilo koloniziranih s *C. difficile* ob sprejemu v bolnišnico (8), pri prenosu *C. difficile* igrajo manjšo vlogo kot simptomatski bolniki (9–11). Prva večja študija iz leta 2013 pa je pokazala, da je le 35 % primerov OCD genetsko tesno povezanih z vsaj enim prejšnjim primerom, kar kaže na to, da v veliko primerih vir okužbe ni drugi simptomatski bolnik (12). Poleg omejenega znotrajbolnišničnega prenosa so pokazali tudi stalen vnos novih genotipov v bolnišnico, kar pomeni, da so poleg simptomatskih bolnikov pomembni tudi drugi viri in rezervoarji, ki prispevajo k širjenju in vnosu *C. difficile* v bolnišnično okolje (12). Poleg bolnišničnega rezervoarja je tako pomemben tudi zunajbolnišnični rezervoar.

Dinamika prenos *C. difficile* v bolnišničnem okolju je v določeni meri odvisna tudi od PCR ribotipov, ki prevladujejo v lokalnem okolju. Različni PCR ribotipi (RT) imajo namreč različne vzorce širjenja. Za PCR ribotipe, ki pogosto povzročajo bolnišnične okužbe, tudi izbruhe (npr. RT027, RT001 in RT106), so znotrajbolnišnični prenosi od simptomatskih ali asimptomatsko koloniziranih bolnikov pogostejši kot v primeru PCR ribotipov, ki so pogosteje povezani z zunajbolnišničnimi okužbami in jih pogosteje najdemo tudi pri živalih (npr. RT014, RT020 in RT078) (13).

## **ZUNAJBOLNIŠNIČNI REZERVOARJI IN PREKRIVANJE SEVOV**

Spore bakterije *C. difficile* so ubikvitarne, najdemo jih tako pri ljudeh, živalih, kot tudi v različnih okoljih in hrani. Prisotnost enakih PCR ribotipov v različnih rezervoarjih kaže na možnost prenosov sevov med rezervoarji, še vedno pa ni povsem jasno, kako se prenašajo in katere so poti prenosa (14). Isti PCR ribotip še ne pomeni nujno, da gre za sorodne izolate, saj so izolati istega PCR ribotipa zelo heterogena skupina tako genetsko sorodnih kot tudi nesorodnih izolatov. Za raziskave prenosov in izbruhov se moramo zato poslužiti bolj natančnih pristopov karakterizacije izolatov, kot je npr. sekvenciranje in analiza genomskih zaporedij. Za analizo genomskih zaporedij lahko izberemo pristop, ki temelji na analizi alelnih profilov jedrnega genoma (angl. »core genome multiple locus sequence typing«; cgMLST), ali pristop, ki temelji na analizi polimorfizma posameznih nukleotidov jedrnega genoma (angl. »core genome single nucleotide polymorphism«; cgSNP) (15).

### **Zoonotski potencial *C. difficile***

V živalskem rezervoarju lahko *C. difficile* najdemo tako pri rejnih živalih kot tudi pri divjih živalih in hišnih ljubljenceh. Živali so lahko asimptomatsko kolonizirane, ali se okužba izrazi, spekter bolezenskih znakov pa je enak kot pri ljudeh (16).

Študije iz številnih držav poročajo, da so PCR ribotipi, ki jih pogosto najdemo pri živalih, prisotni tudi pri ljudeh, pogosto jih povezujemo predvsem z doma pridobljenimi okužbami, npr. PCR ribotip 078 in PCR ribotip 014/020 (17). V nedavni študiji iz ZDA so ugotovili, da so bolniki, ki živijo v bližini farm, pogosteje kolonizirali s *C. difficile* ob sprejemu v bolnišnico (18).

Analize genomskih zaporedij so pokazale, da so živalski in človeški izolati lahko klonalno povezani. V nizozemski študiji so našli genetsko sorodne izolate PCR ribotipa 078 pri prašičih in kmetih, izoliranih na isti farmi (19). V avstralski študiji pa je bilo kar 42 % človeških izolatov PCR ribotipa 014 genetsko sorodnih z vsaj enim živalskim izolatom (20). Zanimivo pri tej študiji je, da izolati niso bili geografsko ali časovno povezani, kar kaže na posredni prenos in obstoj nekega razpršenega in stalno prisotnega okoljskega rezervoarja.

Načini prenosa med živalmi in ljudmi so tako lahko različni; bodisi lahko gre za direktni stik z živalmi, ali posredni prenos preko kontaminiranega okolja (gnojenje, aerogeni prenos) ali tudi preko kontaminirane hrane (14).

### ***C. difficile* v hrani**

Spore *C. difficile* najdemo v mesu in različnih mesnih izdelkih ter morskih sadežih in zelenjavi. Hrana se lahko kontaminira po različnih poteh, meso pri zakolu živali (s sporami, ki so prisotne v živalskem črevesju ali preko umazanih rok), zelenjava se lahko kontaminira preko gnojenja in namakanja (16).

Tudi v hrani najdemo PCR ribotipe, ki pogosto povzročajo okužbe pri ljudeh (RT014, RT001, RT078). Gomoljasta zelenjava, predvsem krompir, je v visokih odstotkih kontaminirana s *C. difficile*. V slovenski raziskavi je bilo na *C. difficile* pozitivnih 28 % vzorcev krompirja (21), v podobnih deležih so bili pozitivni tudi vzorci krompirja iz 12 EU držav (22), medtem ko iz Avstralije poročajo o kar 53 % pozitivnih vzorcih krompirja (23). Na listnati zelenjavi so spore *C. difficile* prisotne v nižjih deležih (9–11 %) (21,23). Zelenjava, predvsem krompir, lahko predstavlja pomemben vektor za prenos *C. difficile* spor tudi na velikih razdaljah in tako prispeva k širjenju nekaterih globalno razširjenih PCR ribotipov (v naši raziskavi je bila kar polovica testiranih krompirjev uvožena iz drugih držav) (21). V Sloveniji je bilo spremljanje prisotnosti *C. difficile* vključeno tudi v monitoring hrane, v sklopu spremljanja zoonoz (2015–2017). Pristnost *C. difficile* je bila potrjena v 3,5 % vzorcih mesa in mesnih izdelkov, ter 6,1 % vzorcev zelenjave (krompir v spremljanje ni bil vključen) (22).



Tudi v obrokih za bolnike v bolnišnicah so našli *C. difficile*. Čeprav so poročani deleži nizki, pristnost epidemičnih PCR ribotipov (RT027 in RT001) kaže na možnost, da bi tudi bolnišnična hrana lahko bila vir *C. difficile* (24).

Pomen prisotnosti bakterije *C. difficile* v hrani ni znan, saj infektivna doza za okužbo s *C. difficile* ni znana, prav tako do danes še ni bil potrjen prenos *C. difficile* preko uživanja kontaminirane hrane (16). Vendar, kot smo zaključili v naši veliki Evropski raziskavi, s hrano gotovo stalno vnašamo spore *C. difficile* v domače okolje. Takšna konstantna izpostavljenost sporam nato v kombinaciji s kratko – ali dolgotrajno porušeno črevesno mikrobioto doprinese k pojavu OCD v domačem okolju (21).

### ***C. difficile* in okoljski rezervoar**

V okolju so *C. difficile* izolirali iz površinskih vod (reke, jezera), sedimentov, oceanov, pitne vode, vtokov in iztokov čistilnih naprav, prsti (urbanem in ruralnem okolju), komposta, zraka (16). V domačem okolju so našli spore na podplatih obuval, pasjih šapah, površinah v kopalnici in kuhinji ter v prahu (25, 26).

V eni od naših raziskav smo ugotovili, da so spore bakterije *C. difficile* pogosto prisotne na podplatih čevljev (41 %), hišnih copat (35 %) in na pasjih šapah (24 %). V štirih gospodinjstvih smo na vseh treh površinah (podplati in pasje šape) našli izolate, ki so pripadali istemu PCR ribotipu (RT014/020 in RT010 (netoksigeni)). V dveh od teh štirih gospodinjstev so bili izolati klonalno povezani, kar kaže, da so podplati in tudi pasje šape lahko pomemben vektor za prenose spor iz zunanjega v domače okolje oz. med zunanjim okoljem in gospodinjstvom (26). Med študenti in zaposlenimi na Veterinarski fakulteti na Poljskem pa je bilo kar 95 % brisov podplatov čevljev *C. difficile* pozitivnih, najpogostejša PCR ribotipa sta bila RT010 in RT014/020 (27).

Spore *C. difficile* pogosto najdemo tudi v domačih kompostnikih in prsti iz domačih vrtov in tudi javnih zelenic (16). Prst je tudi okolje, kjer poleg običajni sevov (ki so povezani z okužbami pri ljudeh) najdemo tudi populacije filogenetsko zelo oddaljenih sevov, ki jih redko najdemo v človeški populaciji. Ti sevi so običajno netoksigeni, pri nekaterih pa lahko najdemo gene homologne genom, ki kodirajo dva glavna dejavnika virulence, toksin A in toksin B. Tudi sevi s temi divergentni toksinskimi geni lahko povzročajo okužbe pri ljudeh (28, 29).

## GENETSKA SORODNOST IZOLATOV *C. DIFFICILE* IZ RAZLIČNIH REZERVOARJEV V SLOVENIJI

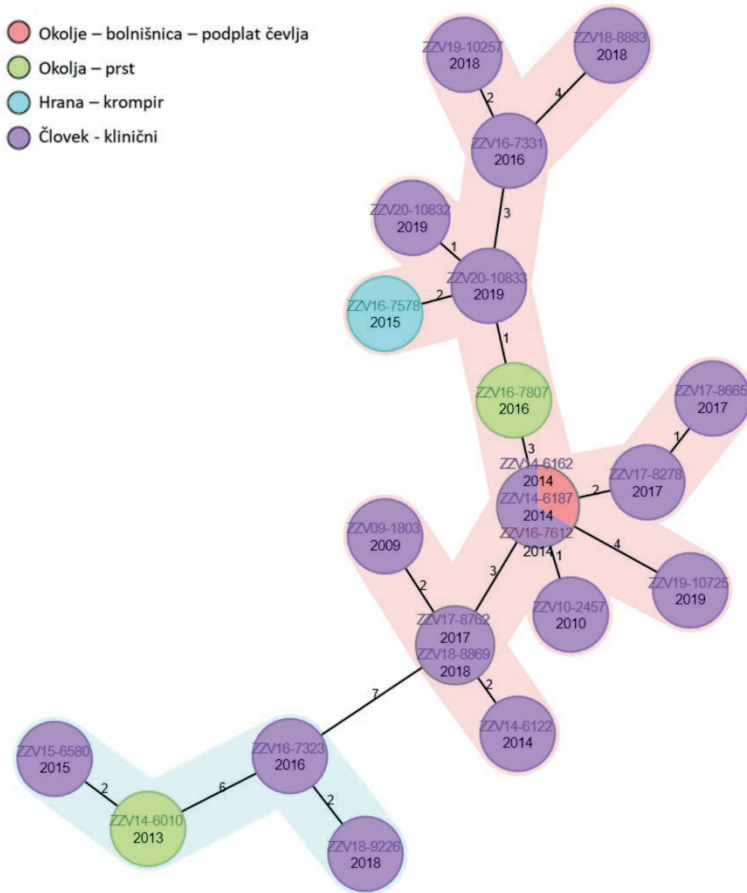
Na Oddelku za mikrobiološke raziskave, NLZOH, imamo obsežno zbirko izolatov *C. difficile* iz vseh treh glavnih rezervoarjev (ljudi, živali in okolja) in hrane v Sloveniji. Izolate zbiramo od leta 2008 in do danes jih imamo že preko 6.000. Leta 2012 smo naredili prvo primerjavo in pokazali precejšnje prekrivanje PCR ribotipov med vsemi tremi rezervoarji. Od 90 PCR ribotipov ( $n = 786$  izolatov) jih je 35 (39 %) bilo prisotnih v vsaj 2 rezervoarjih in 11 (12 %) v vseh treh rezervoarjih (30). V tej prvi analizi je bil okoljski rezervoar zelo homogen, večina izolatov je bila iz rek. V naslednjih letih smo okoljski del zbirke obogatili še z izolati iz prsti, vode iz čistilnih naprav, komposta, podplatom in pasjih šap ter rečnega sedimenta. PCR ribotipi, ki so skupni vsem trem rezervoarjem, so ravno tisti, ki so pogosti povzročitelji okužb pri ljudeh (RT 014/020, RT002, RT001 in RT023) (31).

RT023 je eden od PCR ribotipov, ki je v Sloveniji vsa leta med prvimi petimi najpogostejšimi PCR ribotipi, ki povzročajo okužbe pri ljudeh in ki ga najdemo v vseh treh rezervoarjih in hrani (21). Poleg karakterizacije s PCR ribotipizacijo izbrane izolate, predvsem PCR ribotipov, ki jih najdemo v različnih rezervoarjih, primerjamo tudi s sekvenciranjem in analizo genomskih zaporedij, da bomo lahko bolj natančno raziskali pomen različni rezervoarjev in poti prenosa *C. difficile* za okužbe pri ljudeh. Z genomsko primerjavo smo na primer pokazali, da so izolati PCR ribotipa 023 izolirani iz ljudi, okolja in hrane (krompirja), klonalno povezani (slika 1). Klonalno povezani izolati (definirani kot izolati, ki se razlikujejo v največ 6 alelih, v cgMLST analizi) so bili izolirani nekaj dni, mesecev ali več let narazen. To sovпада z izsledki raziskave iz Avstralije (20) in dodatno utrjuje domnevo, da obstaja neki stalni zunajbolnišnični rezervoar *C. difficile*, in da so poti prenosa številne.

## ZAKLJUČKI

Ukrepi za preprečevanje širjenja okužb s *C. difficile* v bolnišničnem okolju so dobro uveljavljeni in so prispevali k zmanjšanju števila okužb, predvsem okužb, povezanih z zdravstvenimi ustanovami. Večji izziv trenutno predstavlja *C. difficile* v zunajbolnišničnem okolju. Čeprav je tveganje za okužbo v domačem okolju sicer manjše, v primerjavi z bolnišničnim okoljem, kjer so posamezniki že zaradi pridruženih stanj in predhodnih terapij bolj ranljivi, pa lahko doma pridobljene okužbe predstavljajo pomemben vir vnosa v bolnišnično okolje. Problematiko preprečevanja širjenja okužb s *C. difficile* je zato treba obravnavati v smislu Enega zdravja; predvsem z delovanjem v smeri zmanjševanja okoljske kontaminacije, pri čemer je pomembno preprečevanje okužb tako pri ljudeh kot živalih, z nadzorovano rabo antibiotikov v medicini,

veterini in okolju, z upoštevanjem higiene rok in čiščenjem prostorov in površin ter s stalnim monitoringom vseh rezervoarjev, kar bo prispevalo tudi k boljšemu razumevanju epidemiologije *C. difficile*.



**Slika 1. Minimalno vpeto drevo, ki prikazuje sorodnosti izolatov *C. difficile*, na podlagi primerjave 2212 skupnih cgMLST alelov. Analiza in drevo sta narejeni s programom SeqSphere+ (Ridom). En krogec predstavlja enega ali več izolatov (v istem krogu so navedeni izolati, ki se ne razlikujejo v nobenem alelu). Število različnih alelov med izolati je prikazano ob črti, ki povezuje izolate. Pri cgMLST analizi *C. difficile*, se za genetsko sorodne šteje izolate, ki se razlikujejo v največ 6 alelih.**

## LITERATURA

1. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, et al.. Clostridium difficile infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16020.
2. Durovic A, Widmer AF, Tschudin-Sutter S. New insights into transmission of Clostridium difficile infection-narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(5):483–92.
3. Janezic S, Blazevic I, Eyre DW, et al. Possible contribution of shoes to Clostridioides difficile transmission within hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2020;S1198-743X(20)30691-1.
4. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *The Lancet*. 2011; 377(9759):63–73.
5. Slimings C, Armstrongs P, Beckingham W, et al. Increasing incidence of Clostridium difficile infection, Australia, 2011-2012. *The Medical journal of Australia*. 2014; 200(5).
6. Turner NA, Grambow SC, Woods CW, et al. Epidemiologic Trends in Clostridioides difficile Infections in a Regional Community Hospital Network. *JAMA Network Open*. 2019; 2(10):e1914149.
7. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2019 in 2020 [Internet]. Nijz. [cited 2023 Aug 11]. Available from: <https://nijz.si/publikacije/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-v-sloveniji-v-letu-2019-in-2020/>
8. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. *Clin Microbiol Infect*. 2001; 7(8):405–10.
9. Eyre DW, Griffiths D, Vaughan A, et al. Asymptomatic Clostridium difficile Colonisation and Onward Transmission. *PLOS ONE*. 2013;8(11):e78445.
10. 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.
11. Kong LY, Eyre DW, Corbeil J, et al. Clostridium difficile: Investigating Transmission Patterns Between Infected and Colonized Patients Using Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis*. 2019;68(2):204–9.
12. Eyre DW, Cule ML, Wilson DJ, et al. Diverse Sources of C. difficile Infection Identified on Whole-Genome Sequencing. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(13):1195–205.
13. García-Fernández S, Frentrup M, Steglich M, et al. Whole-genome sequencing reveals nosocomial Clostridioides difficile transmission and a previously unsuspected epidemic scenario. *Sci Rep*. 2019;9(1):6959.
14. Bloomfield LE, Riley TV. Epidemiology and Risk Factors for Community-Associated Clostridium difficile Infection: A Narrative Review. *Infect Dis Ther*. 2016;5(3):231–51.
15. Janezic S, Rupnik M. Development and Implementation of Whole Genome Sequencing-Based Typing Schemes for Clostridioides difficile. *Front Public Health*. 2019;7:309.
16. Rodriguez Diaz C, Seyboldt C, Rupnik M. Non-human C. difficile Reservoirs and Sources: Animals, Food, Environment. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1050:227–43.
17. Janezic S, Zidaric V, Pardon B, et al. International Clostridium difficile animal strain collection and large diversity of animal associated strains. *BMC Microbiology*. 2014;14(1):173.
18. Muñoz-Price LS, Hanson R, Singh S, et al. Association Between Environmental Factors and Toxigenic Clostridioides difficile Carriage at Hospital Admission. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1919132.
19. Knetsch CW, Connor TR, Mutreja A, et al. Whole genome sequencing reveals potential spread of Clostridium difficile between humans and farm animals in the Netherlands, 2002 to 2011. *Euro Surveill*.

2014;19(45):20954.

20. Knight DR, Squire MM, Collins DA, Riley TV. Genome Analysis of *Clostridium difficile* PCR Ribotype 014 Lineage in Australian Pigs and Humans Reveals a Diverse Genetic Repertoire and Signatures of Long-Range Interspecies Transmission. *Frontiers in Microbiology*. 2017;7.
21. Tkalec V, Janezic S, Skok B, et al. High *Clostridium difficile* contamination rates of domestic and imported potatoes compared to some other vegetables in Slovenia. *Food Microbiol*. 2019;78:194–200.
22. Tkalec V, Jamnikar-Ciglenecki U, Rupnik M, et al. *Clostridioides difficile* in national food surveillance, Slovenia, 2015 to 2017. *Euro Surveill*. 2020;25(16):1900479.
23. Lim SC, Foster NF, Elliott B, Riley TV. High prevalence of *Clostridium difficile* on retail root vegetables, Western Australia. *J Appl Microbiol*. 2018;124(2):585–90.
24. Kwon JH, Lanzas C, Reske KA, et al. An Evaluation of Food as a Potential Source for *Clostridium difficile* Acquisition in Hospitalized Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(12):1401–7.
25. Alam MJ, Anu A, Walk ST, Garey KW. Investigation of potentially pathogenic *Clostridium difficile* contamination in household environs. *Anaerobe*. 2014;27:31–3.
26. Janezic S, Mlakar S, Rupnik M. Dissemination of *Clostridium difficile* spores between environment and households: Dog paws and shoes. *Zoonoses Public Health*. 2018;65(6):669–74.
27. Wojtacka J, Wysok B, Kocuvan A, Rupnik M. High contamination rates of shoes of veterinarians, veterinary support staff and veterinary students with *Clostridioides difficile* spores. *Transbound Emerg Dis*. 2022;69(2):685–93.
28. Ducarmon QR, van der Bruggen T, Harmanus C, et al. *Clostridioides difficile* infection with isolates of cryptic clade C-II: a genomic analysis of polymerase chain reaction ribotype 151. *Clin Microbiol Infect*. 2022;S1198-743X(22)00606-1.
29. Williamson CHD, Stone NE, Nunnally AE, et al. Identification of novel, cryptic *Clostridioides* species isolates from environmental samples collected from diverse geographical locations. *Microb Genom*. 2022;8(2):000742.
30. Janezic S, Potocnik M, Zidaric V, Rupnik M. Highly Divergent *Clostridium difficile* Strains Isolated from the Environment. *PLOS ONE*. 2016;11(11):e0167101.
31. Janezic S, Ocepek M, Zidaric V, Rupnik M. *Clostridium difficile* genotypes other than ribotype 078 that are prevalent among human, animal and environmental isolates. *BMC Microbiol*. 2012;12:48.



# VNOS VEČKRATNO ODPORNIH MIKROORGANIZMOV S POTNIKI

## *IMPORT OF MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS WITH INTERNATIONAL TRAVELLERS*

Zoran Simonović, Barbara Robnik, Lea Knez

### IZVLEČEK

Odpornost mikrobov proti protimikrobnim zdravilom je globalen javnozdravstveni problem, a je razširjenost odpornih mikrobov v različnih predelih sveta zelo različna. Potniki iz razvitih v manj razvite predele sveta se na potovanju pogosto prehodno kolonizirajo predvsem z večkratno odpornimi enterobakterijami in predstavljajo pomemben dejavnik globalnega širjenja odpornosti. V prispevku predstavljamo ugotovitve aktualnih raziskav, ki so opredeljevale pogostost kolonizacij potnikov na potovanju in dejavnike tveganje za kolonizacijo. Dejavniki tveganja niso povezani le z zdravstvenim stanjem popotnika pred potjo, temveč tudi z njegovim zdravstvenim stanjem med potovanjem, z uporabo antibiotikov in s stikom z zdravstvenimi ustanovami na poti, z destinacijo potovanja, z vedenjskimi vzorci in izvajanjem ukrepov osebne higiene ter s pojavom driske na potovanju. Poleg tveganja za okužbo pa kolonizirani potniki predstavljajo tudi tveganje za nadaljnje prenose večkratno odpornih mikroorganizmov znotraj družinskega okolja in za prenos na druge paciente v primeru hospitalizacije. V prispevku opozorimo na pomen ozaveščanja potnikov o načinih za zmanjšanje tveganja za kolonizacijo z večkratno odpornimi mikroorganizmi na potovanju kot tudi na ustrezno obravnavo bolnikov, ki so se nedavno vrnili s potovanja, z vidika zmanjševanja tveganja za morebitno širjenje odpornosti.

**Ključne besede:** odpornost proti antibiotikom, večkratno odporne enterobakterije, potovanja, obvladovanje tveganja.

## ABSTRACT

Antimicrobial resistance has become a global public health problem, but prevalence differs significantly between geographical regions of the world. International travelers frequently acquire colonization with multidrug-resistant bacteria during their travelling, most commonly with bacterial strains belonging to the family of Enterobacteriaceae (including *Salmonella* and *Shigella spp.*). This represents a significant factor in the global spread of multidrug-resistant bacterial organisms.

We present some of the recent conclusions in research, dealing with frequency of acquisition of multidrug-resistant microorganisms during international travel and the predisposing risk factors. Risk factors are not connected only to the general health state of traveler before travelling, but also depend on the health issues accounted during their travels, occurrence of traveler's diarrhea, antibiotic usage, contact with local health care system during their travelling, country or region of travel destination, personal hygiene standards and personal preventive measures.

After return, potentially colonized travelers represent a risk for further spread of multidrug-resistant microorganisms within family and patients in case of hospitalization. We therefore stress the importance of education of travelers about potential risks of acquisition of multidrug-resistant bacteria and possible prevention measures during travel, depending on destination. We also try to alert health care providers about potential colonization of patients who have recently returned from abroad.

**Key words:** antimicrobial resistance, multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*, travel, risk management.

## UVOD

Odpornost mikrobov proti protimikrobnim zdravilom (AMR – antimicrobial resistance) postaja vse bolj pomemben globalni javnozdravstveni problem. Večkratno odporne mikroorganizme (VOM) najdemo tako pri ljudeh kot pri živalih povsod na planetu, vendar se razširjenost mikroorganizmov, odpornih proti zdravilom, med regijami sveta zelo razlikuje (slika 1) (1). Kot najpomembnejši vzrok za razlike v geografski razširjenosti odpornosti mikroorganizmov se navajajo predvsem razlike v porabi in izpostavljenosti protimikrobnim zdravilom v posameznih predelih sveta. Zadnje analize kažejo, da imajo pri širjenju VOM pomembno vlogo tudi potniki in siceršnja mednarodna mobilnost, zelo pomembne pa so tudi razlike v socialno ekonomskih standardih med posameznimi predeli sveta, ki opredeljujejo tudi dostopnost do čiste vode, higienski nivo, razpoložljivost cepiv in izvajanje



ukrepov za omejevanje širjenja odpornosti v zdravstvenih ustanovah (2).

Namen prispevka je predstaviti nekaj epidemioloških podatkov o pojavnosti in prenosih kolonizacije z VOM pri mednarodnih potnikih ter opredeliti dejavnike tveganja za kolonizacijo na potovanju. Večina obsežnejših ali prospektivnih študij izhaja iz obdobja zadnjih 10 do 20 let. Epidemiološka slika razširjenosti odpornih sevov človeku patogenih bakterij (predvsem enterobakterij, *Acinetobacter* spp in *Pseudomonas* spp) se je v zadnjih treh letih v Evropi in drugod po svetu močno spremenila, vendar je bila v tem času zaradi pandemije covid-19 mednarodna mobilnost pomembno omejena. Tukajšnji podatki lahko zato služijo predvsem kot zasnova prihajajoči epidemiološki sliki naslednjih let.

Poznavanje in opredeljevanje dejavnikov tveganja za kolonizacijo in prenos VOM na potovanjih v različna področja sveta ima velik pomen pri preprečevanju mednarodnega širjenja. VOM v okoljih z visoko razširjenostjo niso prisotni le v zdravstvenih ustanovah, temveč tudi v zunanjem okolju, v hrani, sanitarijih, vodnih površinah in splošno med prebivalstvom.

Tako za zdravstvenega delavca kot za ekološko zavednega popotnika je smiselno poznavanje orodij za pridobivanje potrebnih informacij o razširjenosti VOM po svetu. Namen prispevka je tudi predstaviti nasvete popotnikom za zmanjšanje tveganja kolonizacije na potovanju in prenosa večkratno odpornih mikroorganizmov iz tujine ter izdelati nekaj priporočil za zdravstveno osebje, ki pride v stik z bolniki po vrnitvi s potovanja. Priporočila so lahko tako v pomoč pri izboru ustreznega izkustvenega protimikrobnega zdravljenja kakor tudi pri izbiri ustrezne izolacije bolnika in pravočasnega oziroma ustreznega odvzema nadzornih kužnin.

## **POGOSTNOST IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA KOLONIZACIJO POTNIKOV**

Potniki na endemična območja so izpostavljeni odpornim mikroorganizmom in se pogosto s potovanja vrnejo kolonizirani (3,4). Prve odmevnejše raziskave o kolonizaciji potnikov z VOM po vrnitvi s potovanj so bile objavljene po letu 2010. Tham in sod. so tega leta poročali o 24 % koloniziranosti z ESBL enterobakterijami med 242 švedskimi potniki, ki so bili obravnavani zaradi driske po vrnitvi s potovanja (5). Koloniziranih je bilo 37 % potnikov, ki so potovali izven Evrope, in le 3 % potnikov, ki so potovali po evropskih državah. Največji delež koloniziranih je bil med potniki, ki so se vrnil iz Indije. Enak delež koloniziranih z ESBL *E. coli* (24 %) je potrdila tudi naknadna raziskava, objavljena istega leta, ki so jo opravili na zdravih potnikih z odvzemom rektalnega brisa pred potovanjem in po njem (6). Tudi tukaj je bil delež koloniziranih največji pri potnikih, ki so se vrnil iz Indije (88 %) in JV Azije

(32 %). Ne glede na potovalno destinacijo je bil dejavnik tveganja za kolonizacijo pojav driske na potovanju. Pregledna raziskava, ki je zajela objave v obdobju 1980–2016, je pokazala, da se je 21–51 % zdravih potnikov iz držav z nizko prevalenco odpornosti s potovanja po državah z visoko prevalenco odpornosti vrnilo koloniziranih z večkratno odpornimi enterobakterijami (1). Delež koloniziranih potnikov je lahko dosegel 46–85 % pri potovanju v Azijo in še posebej v južno Azijo. Potovanje v Afriko in na Bližnji vzhod je bilo povezano s kolonizacijo v nižjem deležu (13–44 %), potovanje v dežele podsaharske Afrike v 10–47 % in Latinske Amerike v 0–31 %. Glavni dejavniki tveganja za kolonizacijo so bili uporaba antibiotikov na potovanju ter pojav prebavnih težav z drisko, ki so povečali tveganje za kolonizacijo za 2–3-krat. Potovanje na endemična območja so se izkazala tudi kot neodvisen dejavnik tveganja za pojav okužb z večkratno odpornimi enterobakterijami, predvsem okužbe sečil. Trajanje nosilstva večkratno odpornih enterobakterij je bilo relativno kratko (< 1 mesec) in je bilo tako tveganje za nadaljnji prenos znotraj družin ocenjeno kot nizko (1).

Glavni dejavniki tveganja za kolonizacijo z VOM so potovanje na manj razvita območja, pojav potovalne driske, uporaba antibiotikov in stik z zdravstvenimi ustanovami na potovanju. Potovanje v Indijo lahko predstavlja skoraj 25-krat večje tveganje za kolonizacijo v primerjavi s potovanjem v Evropske države, v ostale azijske države pa skoraj 9-krat večje tveganje (7). Tudi pojav prebavnih težav in potovalne driske predstavlja 2-kratno povečanje tveganja za kolonizacijo z večkratno odpornimi enterobakterijami v primerjavi s potniki, ki ne razvijejo gastrointestinalnih težav (8). Uporaba antibiotikov je povezana s 3-kratnim povečanjem tveganja za kolonizacijo z večkratno odpornimi enterobakterijami (9). Potniki se pogosto sami zdravijo z antibiotiki, ki so v manj razvitih predelih sveta prosto dostopni, ali pa jih na potovanje prinesejo že s seboj. Študija Kantele in sod. je pokazala, da so imeli potniki, ki so potovali na Indijsko podcelino in niso jemali antibiotikov in niso utrpeli potovalne driske, 23 % delež kolonizacije z ESBL-E.coli, medtem ko je bil delež 47 % pri tistih, ki so imeli drisko, in 80 % pri tistih, ki so imeli drisko in so jemali antibiotike (10). Tudi hospitalizacija v tujini močno poveča tveganje za kolonizacijo z VOM, še posebej, če je bila oseba obravnavana v enotah intenzivnega zdravljenja (slika 2) (11,12). Od okoli 500 milijonov potnikov, ki letno potujejo v manj razvite predele sveta, jih je več kot milijon hospitaliziranih (13). Težavo predstavlja tudi zdravstveni turizem, za katerega je znano, da je povezan s širjenjem genov za odpornost, vključno z NDM-1 (New Delhi metallo  $\beta$ -lactamase-1) (14). Drugi dejavniki tveganja za kolonizacijo (starost, trajanje potovanja, način potovanja, prisotnost kroničnih obolenj, uživanje ulične hrane, uživanje sladoleda in lokalnih sladic) so se izkazali kot pomembni v nekaterih posamičnih raziskavah, vendar se povezanost ni potrdila v vseh raziskavah, medtem ko se je umivanje rok z milom in vodo pred uživanjem hrane izkazalo kot zaščitni dejavnik (6).

### **Trajanje kolonizacije**

Kljub velikemu deležu koloniziranih potnikov je trajanje kolonizacije običajno krajše od treh mesecev, pri polovici nosilcev pride do eliminacije v približno 1 mesecu (8, 9). Po treh mesecih po potovanju je bil delež nosilcev med 4,7–8 %, nekateri pa so ostali nosilci tudi do 12 mesecev po vrnitvi s potovanja.

### **Ozaveščanje potnikov za zmanjšanje tveganja kolonizacije na potovanju in obravnava bolnikov po vrnitvi s potovanja**

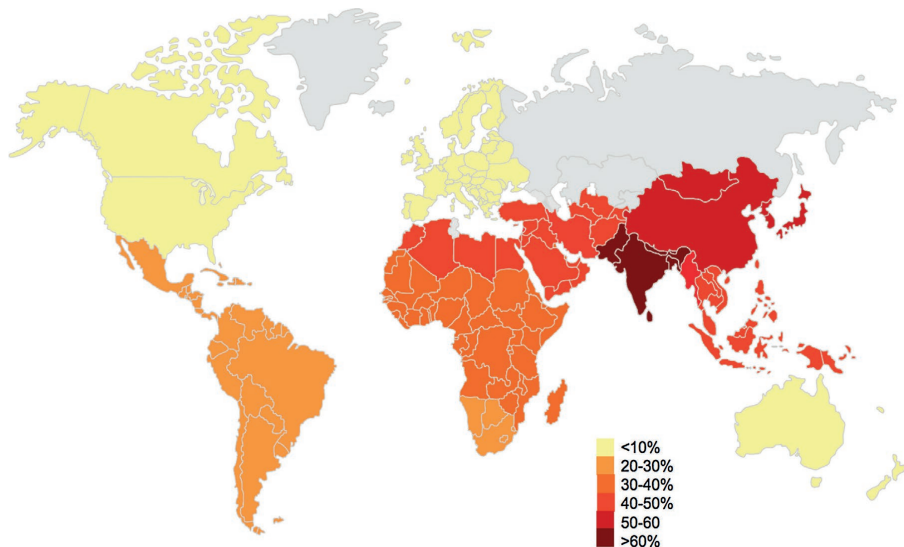
Potniki bi morali pred potovanjem prejeti informacije o tveganju za kolonizacijo in/ali okužbo z VOM na potovanju v manj razvite predele sveta, in navodila, kako lahko zmanjšajo možnosti za kolonizacijo/okužbo. Predvsem je pomembno, da potniki izvajajo ukrepe za zmanjševanje tveganja za pojav potovalne driske (uživanje varne hrane in ustekleničene pijače, higiena rok) in da se izogibajo uporabi antibiotikov. Ob pojavu potovalne driske naj bodo antibiotiki namenjeni le težjim oblikam, ki jih spremlja povišana telesna temperatura in/ali krvava driska. Za blažje oblike potovalne driske naj se uporabljajo le antimotilitetna sredstva, za katera ni bilo potrjeno povečano tveganje za kolonizacijo z VOM (15). Potniki naj bodo pred potovanjem tudi zaščiteni s cepljenji, ki zmanjšajo tveganja za okužbo in obolenja, biti pa morajo v stiku z zdravstvenimi ustanovami.

Ob hospitalizaciji oseb, ki so bile v tujini hospitalizirane ali v stiku z zdravstveno službo, sta smotrna preventivna izolacija in odvzem nadzornih kužnin, vendar največ eno leto po vrnitvi s potovanja. V zadnjem času razmišljajo tudi o smiselnosti razširitve teh priporočil na potnike, ki sicer niso bili hospitalizirani v tujini, so pa lahko kljub temu kolonizirani v VOM, še posebej ob potovanjih na za kolonizacijo bolj tvegane destinacije, kot je npr. Indijska podcelina.

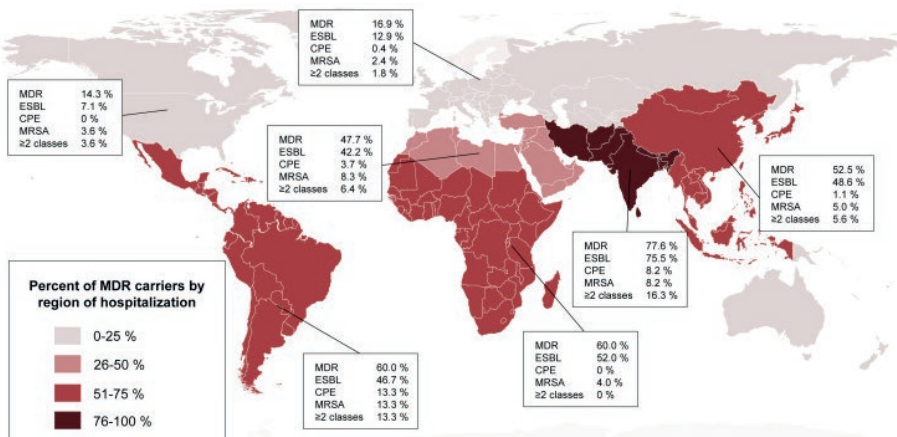
## **ZAKLJUČEK**

Relativno visoko tveganje za kolonizacijo z VOM med potovanjem na endemična območja sveta, še posebej v dežele Azije, Afrike in Latinske Amerike, je sedaj dobro prepoznano in je povezano z globalnim širjenjem VOM. Popotniki iz razvitih držav, ki obiščejo manj razvite države, se pogosto kolonizirajo z bakterijami, ki so odporne proti zdravlilom, zlasti Enterobacteriaceae, ki proizvajajo  $\beta$ -laktamaze razširjenega spektra. Največje tveganje je povezano s potovanjem na Indijsko podcelino in v ostale države JV Azije ter Afrike. Večje tveganje za kolonizacijo imajo potniki, ki na potovanju pridejo v stik z zdravstvenimi ustanovami, tisti, ki na potovanju zbolijo za potovalno drisko, in tisti, ki na potovanju uživajo antibiotike. Potniki bi morali biti pred potovanjem obveščeni o tveganju za kolonizacijo in o načinih za zmanjšanje tveganja. Prav tako je treba o tveganju za kolonizacijo z VOM pri potnikih osveščati

zdravstvene delavce, ki obravnavajo tiste bolnike, ki so se pred kratkim vrnili s potovanja v tujini. Tveganja za prenos in širjenja VOM s strani potnikov v skupnosti po vrnitvi s potovanja še niso zelo dobro opredeljena.



Slika 1. Delež kolonizacij potnikov z večkratno odpornimi Enterobakterijami glede na destinacijo potovanja (vir: 1)



Slika 2. Prevalenca nosilstva večkratno odpornih bakterij pri pacientih, ki so se vrnili iz tujine, glede na geografsko regijo predhodne hospitalizacije. Okrajšave: MDR – večkratno odporna bakterija; MRSA – methicilin-rezistenten *Staphylococcus aureus*; ESBL-PE – Enterobacteriaceae, ki tvorijo  $\beta$ -laktamaze razširjenega spektra; CPE – Enterobacteriaceae, ki tvorijo karbapenemaze. Vir: 9.

## LITERATURA

1. Armand-Lefevre L, Andremont A, Ruppe E. Travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Med Mal Infect Actions* 2018; 48(7): 431–41.
2. Frost i, Van Boeckel TP, Pires J, et al. Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. *J Trav Med* 2019; 26: 1–13.
3. Ruppé E, Andremont A, Armand-Lefèvre L. Digestive tract colonization by multidrug-resistant Enterobacteriaceae in travellers: an update. *Travel Med Infect Dis* 2018; 21: 28–35.
4. Schwartz KL, Morris SK. Travel and the Spread of Drug-Resistant Bacteria. *Curr Infect Dis Rep* 2018; 20: 29. Dostopno na: <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0634-9>
5. Tham J, Odenholt I, Walder M, Brolund A, Ahl J, Melander E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 275–80.
6. Tängdén T, Cars O, Melhus A, Löwdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(9): 3564–8.
7. Reuland EA, Sonder GJB, Stolte I, Al Naiemi N, Koek A, Linde GB, et al. Travel to Asia and traveller's diarrhoea with antibiotic treatment are independent risk factors for acquiring ciprofloxacin-resistant and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae—a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 22(8): 731–7.
8. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny P-H, El Mniai A, Bous-sadia Y, et al. High rate of acquisition but short duration of carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae after travel to the tropics. *Clin Infect Dis* 2015; 61(4): 593–600.
9. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MCJ, van Gen-deren PJJ, Goorhuis A, et al. Import and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(1): 78–85.
10. Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkinen K, Pakkanen SH, Ollgren J, et al. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2015; 60(6): 837–46.
11. Khawaja T, Kirveskari J, Johansson S, Väisänen J, Djupsjöbacka A, Nevalainen A, Kantele A. Patients hospitalized abroad as importers of multidrug-resistant bacteria—a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(9): 673.e1–673.e8.
12. Kajova M, Khawaja T, Kangas J, Mäkinen H, Kantele A. Import of multidrug-resistant bacteria from abroad through interhospital transfers, Finland, 2010–2019. *Euro Surveill* 2021; 26(39): 2001360.
13. Hill D.R. Health problems in a large cohort of Americans traveling to developing countries. *J Travel Med* 2000; 7: 259–66.
14. Chan HLE, Poon LM, Chan SG, Teo JWP. The perils of medical tourism: NDM-1-positive *Escherichia coli* causing febrile neutropenia in a medical tourist. *Singapore Med J* 2011; 52: 299–302.
15. Kantele A, Mero S, Kirveskari J, Laaveri T. Increased risk for ESBL-producing bacteria from co-administration of loperamide and antimicrobial drugs for travelers' diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(1): 117–20.



# **VEČKRATNO ODPORNE BAKTERIJE V BOLNIŠNICI, COVID 19 V INTENZIVNI TERAPIJI IN NA COVID-19 ODDELKIH, EPIDEMIOLOŠKI PODATKI IN OBRAVNAVA IZBRUHOV**

## ***MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA IN THE HOSPITAL, IN COVID-19 INTENSIVE CARE UNIT AND ON COVID-19 WARDS, EPIDEMIOLOGICAL DATA AND OUTBREAK MANAGEMENT***

Lea Knez, Davor Petek, Anita Pulko, Matej Bernhardt, Hristijan Angeleski

### **IZVLEČEK**

Predvidevanja strokovnjakov, da bo epidemija covid-19 pospešila širjenje večkratno odpornih bakterij, so se v večji meri uresničila, kar se je izrazilo tudi v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, ki je bil drugi največji center za zdravljenje pacientov s covid-19 v državi. V letu 2021 se je tako število po Gramu negativnih bakterij, ki so bile odporne proti karbapanemom, več kot podvojilo. Z manjšim številom hospitaliziranih pacientov s covid-19 v letu 2022 se je število teh večkratno odpornih bakterij sicer zmanjšalo, ni pa se povrnilo na predcovidno raven. Poleg gram negativnih bakterij se je znatno povečalo tudi število enterekokov, ki so bili odporni proti vankomicinu. Ugotovili smo, da kljub usmerjenim in intenziviranim ukrepom za obvladovanje in preprečevanje širjenja večkratno odpornih bakterij nismo uspeli preprečiti skokovitega porasta odpornosti. Razloge lahko med drugim iščemo tudi v neprimernih prostorskih razmerah in v izjemno stresnih situacijah, ki so jim bili izpostavljeni zaposleni.

**Ključne besede:** COVID 19, večkratno odporne bakterije, porast, preprečevanje.

## ABSTRACT

The predictions of experts that the COVID-19 epidemic would accelerate the spread of multidrug-resistant bacteria have largely come true. This was also evident at the University Medical Centre Maribor, which was the second-largest COVID-19 treatment centre in the country. In 2021, the number of gram-negative bacteria resistant to carbapenems more than doubled. With fewer hospitalized COVID-19 patients in 2022, the count of these multidrug-resistant bacteria decreased, but did not return to pre-pandemic levels. In addition to gram-negative bacteria, the number of enterococci resistant to vancomycin also significantly increased. We have found that despite focused and intensified measures to control and prevent the spread of multidrug-resistant bacteria, we have not been successful in preventing a sharp rise in resistance. Among other factors, this can be attributed to inadequate spatial conditions and extremely stressful situations that the staff were exposed to.

**Key words:** COVID-19, multidrug-resistant bacteria, rise, prevention.

## UVOD

Večkratno odporne bakterije (VOB) predstavljajo resnično in izjemno veliko grožnjo javnemu zdravju. Analiza, objavljena v *The Lancet*, je ocenila, da je bilo leta 2019 približno 4.95 milijonov smrti na svetu povezanih z bakterijami, odpornimi proti protimikrobnim zdravilom (1). Svetovna zdravstvena organizacija je leta 2021 med 10 najpomembnejših globalnih zdravstvenih izzivov uvrstila boj proti odpornosti proti protimikrobnim zdravilom (2). S pandemijo covid-19 se je zaskrbljenost glede VOB še povečala, tako je več avtorjev in zdravstvenih inštitucij izrazilo skrb, da bo pandemija COVID 19 vplivala tudi na širjenje VOB v populaciji. Znano je, da so bili pacienti s covid-19 možen in verjeten rezervoar VOB. V preglednem članku so ugotovili, da je več kot 60 % bolnikov s covid-19 in s sekundarno bakterijsko okužbo bilo nosilcev VOB (3). Kariyawasami s sodelavci je ob pregledu 1331 člankov in analizi zaključil, da so bile pri pacientih s covidom-19 v primeru sekundarne bakterijske okužbe v 24 % povzročiteljice odporne bakterije. Izmed VOB so največkrat dokazali proti meticilinu odporen *Staphylococcus aureus* ter proti karbapenemom odporne *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Klebsiella pneumoniae* (4). Vpliv na bolnišnično in širšo populacijo pa ni tako jasan. Tako v marcu letos objavljenem preglednem članku avtorji zaključujejo, da je pandemija covid-19 najverjetneje pospešila pojavljanje in širjenje VOB predvsem po Gramu negativnih bakterij v bolnišničnem okolju (5).

Pandemija covid-19 je Univerzitetnemu kliničnemu centru Maribor (UKC MB) prinesla odgovornost drugega največjega centra v državi za zdravljenje



pacientov s covidom-19 z maksimalno 56 posteljami, namenjenimi intenzivni terapiji pacientov s covid-19 (COVID IT). V letu 2022 se je COVID IT preoblikovala v novoustanovljeno Enoto za infektološko intenzivno terapijo (EIIT). V treh letih, od 2020 do konca 2022, smo tako zdravili več kot 7000 pacientov s covidom-19 (Tabela 1).

*Tabela 1: število pacientov s COVID 19 (diagnoza glede na navodilo ZZZS) v UKC Maribor.*

|              | <b>2020</b> | <b>2021</b> | <b>2022</b> |
|--------------|-------------|-------------|-------------|
| COVID SKUPAJ | 1861        | 3530        | 1815        |
| COVID IT     | 270         | 680         | 331         |

Na Enoti za Obvladovanje bolnišničnih okužb (EOBO) smo se že v času priprav na prve paciente s covidom-19 zavedali grozečega potenciala covid-19 na VOB, zato smo v protokolu obravnave pacienta s covidom-19 in v navodilu o pravilni uporabi osebne varovalne opreme (OVO) posebno pozornost namenili preprečevanju širjenja VOB. Prav tako smo na delavnicah o pravilni uporabi OVO zaposlene poskušali ozavestiti o pomenu pravilne uporabe OVO tudi z gledišča VOB in jih seznaniti s posledicami neustrezne uporabe OVO na širjenje VOB. Med epidemijo smo z različnimi pristopi periodično in usmerjeno osveževali znanje zaposlenih o preprečevanju in obvladovanju širjenja VOB, od osvežitvenih pisnih navodil, manjših delavnic do povsem individualnega pristopa s spremljanjem izvajalca zdravstvene nege, in ob terapiji na oddelku. Oddelek za infektivne bolezni in vročinska stanja je na COVID IT intenziviral svetovanje o smiselnem predpisovanju protimikrobnih zdravil.

Z naraščanjem števila pacientov s covidom-19 smo v UKC MB zaznali povečanje števila VOB: na koncu prvega vala so se pojavili posamezni primeri odpornih gramu negativnih bakterij; drugemu valu je sledil velik izbruh proti karbapenemu odpornega *Acinetobacter baumannii*, ki so mu v poznejših mesecih sledile še enterobakterije, odporne proti karbapenemu, in *Pseudomonas spp.*, odporen proti karbapenemu. Leto 2021 pa se je zaključilo še z večjim številom enterokokov, ki so bili odporni proti vankomicinu (VRE).

Pregled pojavljanja VOB v UKC MB v letih od 2018 do 2022 z razčlenitvijo na obremenjenost COVID IT in COVID ODD je zbran v Tabeli 2.

Izbruhi VOB, povezani s covidom-19, so večinoma imeli svoj izvor v COVID IT, ki je bila glede na aktualne prostorske zahteve razdeljena na do tri prostorsko ločene podenote, od tu pa so se VOB, skupaj s premeščenimi pacienti, razširile naprej na oddelke za zdravljenje pacientov s covidom-19 (COVID ODD), nato pa dalje na druge oddelke, kjer so pacienti nadaljevali zdravljenje.

Število VOB se je glede na tabelo 2 povečalo tudi izven covidnih oddelkov (v večjem številu, ki bi ga lahko pojasnili samo s premestitvami bolnikov z VOB iz COVID IT). Najverjetneje sta bila razloga prav tako prostorska stiska in predvsem pomanjkanje ustreznega zdravstvenega kadra zaradi prerazporejanja zdravstvenega kadra na covid-19 oddelke in posledično pomanjkljive in nezmožne ustrezne izolacije bolnikov tudi izven covid-19 oddelkov.

Pričakovano je, da se večja obremenitev posameznih pacientov in bolnišničnega okolja z VOB izrazi tudi v večjem številu okužb, ki jih povzročajo VOB, zato smo za namen prispevka preverili, če so se primoizolati VOB pri pacientih, ki so bili hospitalizirani na COVID IT in COVID ODD v letih od 2020 do 2022 v koledarskem letu tudi klinično izrazili.

Tabela 2: primoizolati VOB v UKC MB od 2018 do 2022.

|                      | VSI ODDELKI |      |      |      |      | COVID IT |      | COVID ODD |      |
|----------------------|-------------|------|------|------|------|----------|------|-----------|------|
|                      | 2018        | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2021     | 2022 | 2021      | 2022 |
| <b>MRSA</b>          | 145         | 158  | 107  | 121  | 158  | 12       | 3    | 11        | 21   |
| <b>VRE</b>           | 19          | 52   | 19   | 93   | 114  | 23       | 11   | 18        | 20   |
| <b>ESBL E.coli</b>   | 645         | 707  | 520  | 548  | 454  | /        | /    | /         | /    |
| <b>ESBL Kl. spp.</b> | 219         | 236  | 315  | 273  | 225  | /        | 10   | /         | 15   |
| <b>ESBL ostalo</b>   | 214         | 201  | 163  | 171  | 175  | /        | 11   | /         | 22   |
| <b>ESBL skupaj</b>   | 1078        | 1144 | 998  | 992  | 854  | /        | 21   | /         | 37   |
| <b>CRAb CP</b>       | 32          | 22   | 23   | 258  | 71   | 136      | 20   | 23        | 14   |
| <b>CRAb</b>          | 55          | 37   | 26   | 13   | 13   | 0        | 2    | 5         | 4    |
| <b>CRPs CP</b>       | 48          | 52   | 55   | 61   | 45   | 22       | 8    | 4         | 7    |
| <b>CRPs</b>          | 48          | 38   | 39   | 53   | 41   | 22       | 3    | 0         | 2    |
| <b>CRE CPE</b>       | 21          | 46   | 126  | 109  | 78   | 43       | 19   | 10        | 15   |
| <b>CRE</b>           | 56          | 50   | 92   | 86   | 43   | 14       | 7    | 10        | 3    |
| <b>CPE</b>           | /           | /    | /    | /    | 47   | /        | 2    | /         | 2    |
| <b>CR skupaj</b>     | 260         | 245  | 361  | 580  | 338  | 234      | 61   | 52        | 47   |

Opombe: MRSA – proti meticilinu odporen *Staphylococcus aureus*;  
VRE – proti vankomicinu odporni enterokoki; ESBL E.coli – *Escherichia coli*, ki izloča betalaktamaze razširjenega spektra; ESBL Kl. Spp. – *Klebsiella spp.*, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra; ESBL – beta laktamaze razširjenega spektra; CRAb CP – *Acinetobacter baumannii*, ki je odporen na karbapeneme in izloča karbapenemaze; CRAb – *Acinetobacter baumannii*, ki je odporen na karbapeneme; CRPs CP – *Pseudomonas spp.*, ki so odporni proti karbapenemom in izločajo karbapenemaze; CRE CPE – enterobakterije, ki so odporne proti karbapenemom in izločajo karbapenemaze; CRE – enterobakterije, ki so odporne proti karbapenemom; CPE – enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze; CR – proti karbapenemom odporne bakterije (vsebuje tudi CPE).

## METODE

Za namen tega prispevka smo s pojmom COVID IT opredelili tako COVID IT kot EIIT. Poročilo o aktualno odkritih primoizolatih VOB tako iz nadzornih kot kliničnih kužnin v tekočem letu prejmemo na EOBO v obliki sprotnih e-poštnih sporočil, ki so podlaga za lastno bazo podatkov o VOB pri pacientih, ki so hospitalizirani v UKC MB. Pregledali smo bazo teh podatkov za obdobje od leta 2020 do 2022 in v analizo vključili primoizolate kužnin, ki so bile odvzete v COVID IT in na COVID ODD, ter tiste, ki so bile odvzete na drugih oddelkih UKC MB, a smo pojav VOB povezali s predhodno hospitalizacijo pacienta na COVID IT in/ali na COVID ODD. Slednjo kategorijo smo označili s POVEZAVA S COVID IT/ODD. Za opredelitev, ali se je primoizolat VOB v koledarskem letu klinično izrazil, smo uporabili pacientove podatke, ki so bili dosegljivi v bolnišničnem informacijskem sistemu (Medis), in spletno stran za dostopanje do mikrobioloških izvidov (MBX). Pregledali smo primoizolate VRE, MRSA in *gram* negativne bakterije, ki so odporne proti karbapenemom, razen *A. baumannii*, ker so invazivne okužbe s CRAb CP in CRAb tema drugega prispevka.

## REZULTATI

Analizirali smo 566 izolatov *gram* negativnih bakterij (CPRs, CRPs CP, CRE, CPE in CRE CPE), ki so pripadali 357 nosilcem, od tega je bilo 53 pacientov nosilcev več kot 1 opazovane odporne gram negativne bakterije. Klinično se je izrazilo 195 izolatov (54, 6 %).

V treh opazovanih letih smo odkrili tudi 66 pacientov z MRSA, pri katerih se je nosilstvo v 42 % izrazilo z okužbo, pri pacientih, hospitaliziranih na COVID IT, pa v 75 %.

Nosilcev VRE (proti vankomicinu odporen *Enterococcus faecium*, razen v enem primeru) je bilo sicer nekoliko več, 83, odkrili pa smo le 7 primerov okužb, od tega 6 v COVID IT.

Natančnejši podatki so zbrani v Tabeli 3.

Tabela 3: število pramoizolatov odpornih gram negativnih bakterij in število okužb

|                                | CRPs          | CRPs - CP     | Kl. spp<br>CRE | E. coli<br>CRE | Ostale<br>CRE | Skupaj<br>CRE | Kl. spp<br>CRE - CPE | E. coli<br>CRE - CPE | Ostale<br>CRE - CPE | Skupaj<br>CRE - CPE | CPE        |
|--------------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|---------------|---------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|------------|
| <b>COVID ODD</b>               |               |               |                |                |               |               |                      |                      |                     |                     |            |
| število izolatov               | 3             | 12            | 10             | 1              | 6             | 17            | 12                   | 4                    | 17                  | 33                  | 2          |
| število okužb                  | 2             | 0             | 1              | 0              | 0             | 1             | 4                    | 1                    | 2                   | 7                   | 1          |
| <b>COVID IT</b>                |               |               |                |                |               |               |                      |                      |                     |                     |            |
| število izolatov               | 28            | 36            | 23             | 0              | 10            | 33            | 67                   | 10                   | 43                  | 120                 | 2          |
| število okužb                  | 20            | 18            | 8              | 0              | 1             | 9             | 38                   | 3                    | 10                  | 51                  | 0          |
| <b>POVEZAVA S COVID IT/ODD</b> |               |               |                |                |               |               |                      |                      |                     |                     |            |
| število izolatov               | 14            | 0             | 11             | 1              | 0             | 12            | 8                    | 0                    | 12                  | 19                  | 0          |
| Število okužb                  | 6             | 0             | 1              | 0              | 0             | 1             | 1                    | 0                    | 4                   | 5                   | 0          |
| <b>SKUPAJ</b>                  |               |               |                |                |               |               |                      |                      |                     |                     |            |
| skupaj izolatov                | 45            | 48            | 44             | 2              | 16            | 62            | 87                   | 14                   | 72                  | 172                 | 4          |
| Skupaj okužb                   | 28<br>(62,2%) | 18<br>(37,5%) | 10<br>(22,7%)  | 0<br>(0%)      | 1<br>(6,3%)   | 11<br>(17,7%) | 43<br>(49,4%)        | 4<br>(28,6%)         | 16<br>(22,2%)       | 63<br>(86,3%)       | 1<br>(25%) |

## ZAKLJUČEK

Povečano število VOB v UKC MB lahko povežemo s covidom-19. Opazimo lahko, da je veliko število covidnih okužb v drugi polovici leta 2020 sprožilo strm porast VOB, število pa se je z večanjem števila pacientov v COVID IT in na COVID ODD samo še povečevalo. Šele umirjanje epidemije je tako ustavilo hitro naraščanje VOB. Zaradi velike obremenjenosti bolnišničnega okolja pa se število VOB tudi po zmanjšanju števila pacientov s covidom-19 ni vrnilo na predcovidno obdobje. Kljub temu da Langford s sodelavci v svojem preglednem članku sprva ugotavljajo, da je bila odsotnost okrepljenih ukrepov za preprečevanje in obvladovanje širjenja VOB in ukrepov za

smiselno predpisovanje protimikrobnih učinkovin povezana s porastom gram negativnih VOB. Že njihova poglobljena analiza različnih podskupin je pokazala, da ni bilo statistično pomembne razlike, ali so bili omenjeni ukrepi prisotni oziroma okrepljeni ali ne (5). Podobno smo zaposleni na EOBO ob dnevnih interakcijah z zdravstvenimi delavci na COVID IT in COVID ODD spoznali, da samo poznavanje in tudi dejansko praktično znanje na področju preprečevanja širjenja VOB, tudi tisto, ki je bilo še posebej prilagojeno uporabi OVO, ni zadoščalo, da bi preprečili znaten porast VOB. Neprimerne prostorske razmere, izjemno veliko zelo bolnih pacientov, hudo pomanjkanje izkušenih zdravstvenih delavcev in strah pred okužbo so, povezani s stresom, utrujenostjo, izgorelostjo in ne nazadnje zgolj željo, da se delovni dan konča, zavedanje o pomembnosti preprečevanja širjenja VOB pri zaposlenih potisnile v popolno pozabo. Večplastne stresne situacije so bile prehude, da bi grožnja VOB spremenila vzorec razmišljanja in obnašanja pri kritičnem številu zaposlenih. Opazili smo celo, da se raven doslednosti pri ukrepih za obvladovanje in preprečevanje širjenja VOB tudi po relativni normalizaciji stanja in vrnitvi v normalen način dela na oddelkih ni povrnila na predcovidno raven. To pomeni, da je potrebno ponovno intenzivno izobraževanje zaposlenih in iskanje inovativnih pristopov za izboljšanje doslednosti in učinkovitosti ukrepov za preprečevanje in obvladovanje širjenja VOB. Vsekakor pa mora biti to delo povezano z ustreznimi prostori za zdravljenje pacientov in z zadostnim številom zadovoljnih zaposlenih.

## LITERATURA:

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis [published correction appears in *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102]. *Lancet*. 2022;399(10325):629–655.
2. WHO. 10 global health issues to track in 2021 [internet], dosegljivo na <https://www.who.int/news-room/spotlight/10-global-health-issues-to-track-in-2021> (28. 2. 2023).
3. Langford BJ, So M, Simeonova M, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2023;4(3):e179–e191.
4. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, Dingle TC, Chen JZ, Tyrrell GJ, Ronksley PE, Barkema HW. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019–June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Mar 7;11(1):45.
5. Langford BJ, Soucy JR, Leung V, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(3):302–309.

**OKUŽBE, POVZROČENE S PROTI KARBAPENEMOM  
ODPORNIM *ACINETOBACTER BAUMANNII* IN  
ZDRAVLJENJE V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU  
MARIBOR 2020–2022**

***CARBAPENEME-RESISTANT ACINETOBACTER  
BAUMANNII AND TREATMENT IN UNIVERSITY  
MEDICAL CENTRE MARIBOR IN 2020-2022***

Nina Erjavc, Alenka Strdin Košir, Zvonko Baklan, Maja Bombek Ihan

**IZVLEČEK**

V zadnjih desetletjih prihaja do širjenja večkratno odpornih bakterij, ki predstavljajo za javno zdravje resno grožnjo. *Acinetobacter baumannii* je eden izmed 6 najpogostejših večkratno odpornih bakterij v bolnišničnem okolju. S pojavom sevov, ki so odporni na karbapenemske antibiotike, je izbor antibiotika za zdravljenje okužb izjemno omejen. CRAB povzroča največ okužb v enotah intenzivne terapije. Glavni klinični sliki sta bolnišnična pljučnica in sepsa. Smrtnost bolnikov s temi okužbami je visoka. Predstavili smo podatke o kolonizacijah in okužbah z *Acinetobacter baumannii* odpornim na karbapenemske antibiotike v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor med leti 2020 in 2022. Zajeli smo tudi smrtnost bolnikov z okužbami z *Acinetobacter baumannii* odpornim na karbapenemske antibiotike, uporabljeno zdravljenje in občutljivost za antibiotike za izolirane seve.

**Ključne besede:** večkratno odporne bakterije, *Acinetobacter baumannii*, protimikrobne učinkovine, zdravljenje.

## ABSTRACT

In the last decades multidrug resistant bacteria are spreading and they have become a threat to public health. *Acinetobacter baumannii* is one of the 6 most common multidrug resistant bacteria in hospital environment. With strains resistant to carbapenem antibiotics spreading, antibiotics available to treat the infections are becoming scarce. Most common infections *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenem antibiotics causes are hospital associated pneumonia and bloodstream infections. Mortality of patients with these infections is high. We present the data from University Medical Centre Maribor between 2020 and 2022, including the incidence of newly discovered CRAB colonizations and infections. We included the mortality of infections, treatment and sensitivity of CRAB isolates.

**Key words:** multidrug resistant bacteria, *Acinetobacter baumannii*, antibiotics, treatment.

## UVOD

V zadnjih desetletjih smo priča širjenju večkratno odpornih bakterijskih sevov, ki predstavljajo za javno zdravje resno grožnjo.

*Acinetobacter baumannii* je po Gramu negativen aerobni kokobacil in je pomembna oportunistična bakterija, ki je odgovorna za 2–10 % vseh bolnišničnih po Gramu negativnih okužb (1). *Acinetobacter baumannii* spada med 6 najpogostejših večkratno odpornih bakterij v bolnišničnem okolju, ki so jih poimenovali z akronimom ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Enterobacter* spp.). *Acinetobacter baumannii* lahko povzroči širok spekter okužb, najpomembnejši okužbi, ki imata tudi največjo smrtnost, sta sepsa in pljučnica, povezana z mehanskim predihavanjem (VAP) (2).

Odpornost *Acinetobacter baumannii* proti antibiotikom je progresivno poraščala od 1970, ko je bila večina sevov še občutljivih na vse testirane antibiotike. V 1980 so se pričeli pojavljati proti antibiotikom večkratno odporni sevi (okr. MDR – *angl.* multidrug resistance), predvsem v enotah intenzivne terapije (EIT). Do leta 2007 je do 70 % izolatov osamljenih bolnišnicah bilo večkratno odpornih. S številnimi mehanizmi pridobivanja odpornosti je poraščala tudi odpornost proti karbapenemom, ki so bili temeljni antibiotik pri večkratno odpornih sevih. (2, 3). Odpornost proti karbapenemskim antibiotikom je običajno povezana s horizontalnim prenosom genskih zapisov za OXA karbapenemaze. Drugi mehanizmi odpornosti proti karbapenemom so redkejši kot pri drugih večkratno odpornih po Gramu negativnih bakterijah (4).



Pandemija SARS-Cov-2 je v večini zdravstvenih ustanov po svetu povzročila izzive na področju preprečevanja in obvladovanja širjenja bolnišničnih okužb. Posledično je prišlo do izrazitega porasta predvsem po Gramu negativnih večkratno odpornih bakterij, med njimi tudi *Acinetobacter baumannii* odpornega proti karbapenemom (CRAb) (5–7).

Okužbe, povzročene s CRAb, imajo visoko smrtnost (40–80 %), čas zdravljenja v bolnišnici je daljši in stroški zdravljenja so višji, predvsem pri bolnikih, zdravljenih v EIT (8–10).

## **ZDRAVLJENJE OKUŽB, POVZROČENIH Z ACINETOBACTER BAUMANNII ODPOREN PROTI KARBAPENEMSKIM ANTIBIOTIKOM**

Zdravljenje okužb, povzročenih s CRAb, predvsem pri kritično bolnih, predstavlja velik izziv, saj je antibiotična terapija z učinkom na CRAb omejena. Ob tem CRAb največkrat povzroči VAP, kjer se zdravljenje pričinja pred osamitvijo mikroorganizma in je izkustveno, kar lahko vodi v zapoznelo usmerjeno zdravljenje, kadar ne pričakujemo okužbe z VOB, kar poveča smrtnost (11). Med velikokrat uporabljenimi antibiotiki številni slabo prodirajo v tarčne organe, predvsem v pljuča (12). Ob tem ima bakterija sposobnost tvorbe biofilma in stimulacije imunskega sistema (3). Pri težkih okužbah, povzročenih z MDR sevi, ki so odporni tudi proti karbapenemskim antibiotikom, se pri hudih okužbah svetuje zdravljenje z dvema in vitro aktivnima antibiotikoma izmed razpoložljivih antibiotikov (polimiksini, aminoglikozidi, tigeciklin, sulbaktam), čeprav številne študije niso ugotovljale izboljšanega preživetja v primerjavi z monoterapijo in so dokazi, podani za 2-tirno terapijo, šibki (14, 15). Meropenem, ki se je uporabljal v 2-tirni terapiji kljub odpornosti bakterije zaradi možnega sinergizma, se sedaj odsvetuje (14,15). Dodaten izziv predstavlja dejstvo, da obstoječe smernice, tako evropske EUCAST (angl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kot predhodne laboratorijske CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), niso podale vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) za vse antibiotike, ki se uporabljajo za zdravljenje CRAb, pri katerih je bakterija občutljiva na le-te.

CRAb je v današnjem času velikokrat odporna proti vsem antibiotikom, ki smo jih uporabljali za zdravljenje v preteklosti (kinoloni, trimetoprim sulfametoksazol, cefepim, aminoglikozidi).

Ob visoki odpornosti CRAb so spodaj naštetih antibiotiki, ki se danes uporabljajo za zdravljenje okužb z večkratno odpornimi sevi.

## **KOLISTIN**

Zaradi dobre občutljivosti CRAb na kolistin, odpornost se je po različnih virih pojavljala med 1–7,3 %, je ta antibiotik kljub znanim pomanjkljivostim še zmeraj ob odpornosti proti ostalim antibiotikom pogosta terapija pri okužbah, povzročenih s CRAb (13). Kolistin ima številne slabosti. Koncentracije v serumu so variabilne in terapevtsko okno med baktericidnim učinkom in nefrotoksičnostjo je zelo ozko. VAP so najpogostejša okužba, ki jih povzroča CRAb, aktivnost kolistina v pljučnem epiteliju je suboptimalna in ne doseže baktericidnega učinka. Kolistin je možno aplicirati tudi inhalatorno, vendar študije niso potrdile kliničnega učinka. Možno je bilo dihalno poslabšanje ob aplikaciji na prizadeta pljuča. Letos izdana priporočila ameriškega združenja infektologov IDSA (Infectious Diseases Society of America) odsvetujejo uporabo aerosoliranega kolistina (14). Svetuje se, da se kolistin zaradi zgoraj naštetih slabosti uporabi z vsaj še 1 antibiotikom, na katerega je CRAb občutljiv, čeprav je jakost dokazov šibka. Jasnih priporočil o dvotirni terapiji, kadar je CRAb občutljiv samo na kolistin, ni (12, 14, 15). V Združenih državah Amerike in drugje po svetu se namesto kolistina uporablja polimiksin B, ki je iz enake skupine kot kolistin, bi pa lahko imel boljše farmakokinetične in farmakodinamske lastnosti od kolistina (14).

## **MEROPENEM**

Meropenem se je kljub prisotnosti karbapenemaz uporabljal v kombinirani terapiji s kolistinom zaradi študij, ki so in vitro opisovale visoko stopnjo sinergizma. 2 večji študiji nista dokazali, da bi kombinacija meropenema in kolistina imela boljši izhod kot kolistin v monoterapiji. V najnovejših ameriških smernicah IDSA (Infectious Disease Society of America) se ne priporoča zdravljenje z meropenemom v 2-tirni kombinaciji(14). Evropske smernice ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease) priporočajo meropenem v kombinirani terapiji le v primeru MIK <8 (15). Manjša študija je pokazala korist 3- tirne terapije, kombinacije kolistina, meropenema in ampicilina s sulbaktamom, vendar je uradne smernice ne priporočajo.

## **AMPICILIN S SULBAKTAMOM**

V antibiotični kombinaciji ampicilina s sulbaktamom je sulbaktam aktivna komponenta proti CRAb. Sulbaktam se ob visokih odmerkih ireverzibilno veže na PBP1a/b in PBP3. Učinkovitost je enako kot pri ostalih betalaktamskih antibiotikih, pogojena s časom nad MIK. Več manjših študij je dokazalo klinično izboljšanje ob terapiji z ampicilin/sulbaktamom v primerjavi s kolistinom, vendar so se dnevni odmerki antibiotika med študijami bistveno razlikovali (3 do 15

gramov sulbaktama dnevno). Nižjo smrtnost je dokazala le manjšina študij. Druge študije niso pokazale izboljšanega preživetja. V študijah so največkrat upoštevali  $MIK \leq 8$  za občutljiv (15). Na modelih je za zdravljenje pri CRAb z MIK 16 na sulbaktam zadostoval dnevni odmerek 9 gramov sulbaktama (13). Kljub neenotnim rezultatom študij se ampicilin s sulbaktamom v odmerkih 6–9 gramov sulbaktama dnevno priporoča v kombinaciji z vsaj 1 antibiotikom (14).

## **TETRACIKLINI**

Tigeciklin spada med tetracikline. Po pričetku uporabe antibiotika je več študij dokazalo višjo smrtnost ob pljučnicah in bakteriemijah, zdravljenih s tigeciklinom, v primerjavi s standardnim antibiotikom (16). Najverjetneje je bil razlog v prenizkih serumskih koncentracijah antibiotika. Z uporabo višjih odmerkov tigeciklina (200 mg prvi odmerek, nato 100 mg/12 ur) kasnejše študije niso več pokazale višje smrtnosti v primerjavi s standardnim antibiotikom.

Študije, ki bi direktno primerjale tigeciklin z drugimi antibiotiki za zdravljenje CRAb, ni. Tigeciklin se je v študijah primerjal zmeraj v kombinirani terapiji, za občutljive seve so šteli MIK pod 2. Večina študij je pokazala superiornost sulbaktama, kadar je bila bakterija na oba antibiotika občutljiva.

Trenutne ameriške in evropske smernice dovoljujejo uporabo tigeciklina v kombinaciji z vsaj še 1 občutljivim antibiotikom, vendar so dokazi šibki (14, 15).

Med ostalimi tetraciklini velja omeniti eravaciklin, ki je novejši tetraciklin in naj bi imel nižje MIK kot tigeciklin. Zaenkrat ni študij, ki bi vrednotile učinkovitost eravaciklina, ampak samo posamezni klinični opisi primerov. Prav tako še nima dovoljenja za uporabo pri okužbah pljučnic in bakteriemij.

## **CEFIDEROKOL**

Novi betalaktamski antibiotik je in vitro kazal obetajoče rezultate. Po prihodu na tržišče sta potekali 2 manjši klinični raziskavi, ki pa nista dokazali izboljšanega preživetja bolnikov v primerjavi z meropenemom ob MIK nad 8. Cefiderokol se glede na trenutne dokaze, študije še potekajo, ne priporoča.

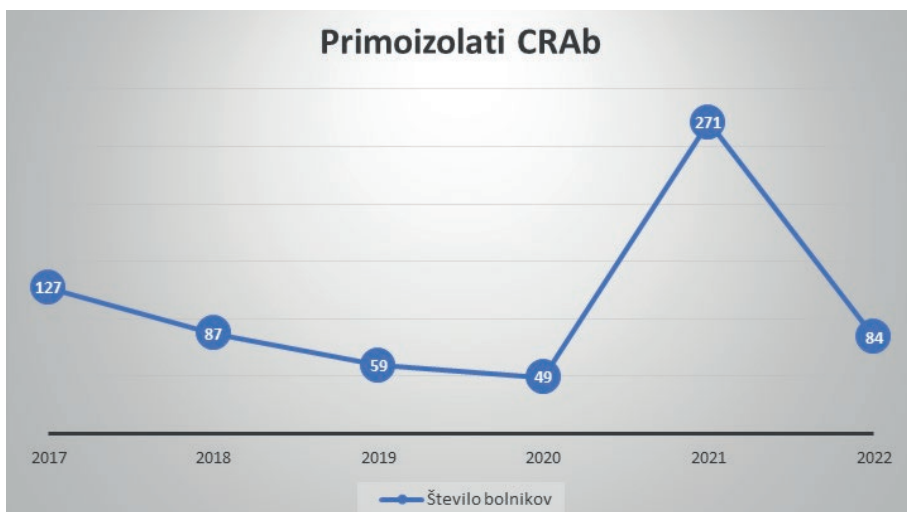
## **PODATKI ZA UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR V LETIH 2020–2022**

Osnovne podatke o številu in bolnikih s primoizolati v pregledanem obdobju smo prejeli od Enote za bolnišnične okužbe (EOBO). Retrogradno smo po bolnikih pregledali odpustnice in ostale podatke, ki smo jih pridobili iz

računalniškega sistema. Podatke o pozitivnih kužninah in antibiogramih smo nato pridobili iz MBX.

V letu 2020 se je pričela Covid pandemija z izzivi, ki jih je prinesla s seboj. Predstavljamo podatke za celotni UKC, ob čemer je bil največji odstotek CRAb kolonizacij in okužb v Enoti covid intenzivne terapije, ki je v letu 2021 beležila velik izbruh CRAb. V nadaljevanju bomo kot CRAb predstavili tako CRAb-CP kot CRAb z drugimi mehanizmi odpornosti. CRAb-CP je predstavljal 88 % izolatov. Med CRAb-CP je v večini bila prisotna karbapenemaza OXA 23.

Za primerjavo smo vzeli predhodna 3 leta. Število novoodkritih CRAb pozitivnih bolnikov v letih 2017–2019 je bilo 273, v letih 2020–2022 404, porast je bil 47 %, predvsem kot posledica velikega izbruha v Covid EIT.



Graf 1 – prikaz CRAb primoizolatov 2017–2022 (podatki iz EOBO)

## **OKUŽBE, POVZROČENE Z ACINETOBACTER BAUMANNII ODPORNIM PROTI KARBAPENEMSKIM ANTIBIOTIKOM V LETIH 2020–2022 V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU MARIBOR**

Od vseh 404, ki so imeli prvič izoliran CRAb v letih 2020 do 2022, jih je 120 imelo okužbo (29 %).

Kot okužbo smo šteli vse bolnike s kliničnimi znaki sepse ali pljučnice s kliničnimi znaki sepse ali pljučnice in pri katerih je bila pozitivna hemokultura (sepsa), in bolnike s pljučnico, pri katerih so bili prisotni klinični znaki pljučnice, kjer je bil CRAb izoliran iz aspirata traheje ali bronhoalveolarnega izpirka (BAL)

in je bil bolnik zdravljen zaradi CRAb okužbe.

Leta 2020 so bile ob 49 pozitivnih primoizolatih, od katerih je 16 % bilo v EIT, 3 okužbe (6%), v letu 2021 je bilo ob 271 primoizolatih, od katerih je 68 % bilo v EIT, 97 okužb (35 %) in leta 2022 je bilo ob 84 primoizolatih, od katerih je 22 % bilo v EIT, 20 okužb (24 %).

Z višjim deležem koloniziranih v EIT je bilo tudi višje število celokupnih letnih okužb, saj so bolniki v EIT bolj dovzetni za hospitalne okužbe zaradi osnovnih bolezni, ki jih pripeljejo do EIT in intenzivnosti zdravljenja.

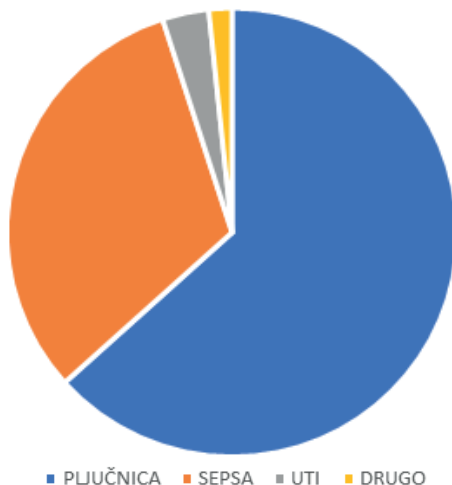
Po pregledu oddelkov, kjer so v teh letih bile prisotne CRAb okužbe, jih je 100 bilo v EIT, od tega 84 % v Covid EIT in 16 % v ostalih dveh EIT (internistični in kirurški). Smrtnost bolnikov z okužbami, povzročenimi s CRAb je bila izjemno visoka.

*Tabela 1. Razdelitev okužb za leta 2020–2022 po oddelkih in organskih sistemih*

|                | <b>Pljučnica</b> | <b>Smrtnost (%)</b> | <b>Sepsa</b> | <b>Smrtnost (%)</b> | <b>Ostalo</b> | <b>Smrtnost</b> | <b>Skupno (%)</b> |
|----------------|------------------|---------------------|--------------|---------------------|---------------|-----------------|-------------------|
| COVID EIT      | 57               | 66 %                | 27           | 70 %                | 0             | 0               | 70 %              |
| Ostali EIT     | 10               | 90 %                | 4            | 100 %               | 2             | 50 %            | 13,3 %            |
| COVID oddelek  | 3                | 66 %                | 0            | 0                   | 1             | 100 %           | 3,3 %             |
| Ostali oddelki | 6                | 100 %               | 7            | 85 %                | 3             | 66 %            | 13,3 %            |

Med okužbami je bilo največ bolnišničnih pljučnic, ki so predstavljale 63 % vseh okužb. Pri večini teh bolnikov je šlo za pljučnico, povezano z mehanskim predihavanjem. Na 2. mestu so bile seapse, ki smo jih opredelili s pozitivno hemokulturo, predstavljale so 31 % vseh okužb. Največ izvorov seps je bilo prav tako v dihalih, v manjšem številu so bile katetske seapse, ali z drugim fokusom. Okužbe drugih organskih sistemov, kjer smo ugotavljali okužbe sečil, dekubitusov, peritonitis, so bile zelo redke.

## OKUŽBE PO ORGANSKIH SISTEMIH V 2020–2022



Graf 2- Prikaz okužb s CRAb po organskih sistemih

Vpliv kolonizacije na število okužb in smrtnost v Covid enoti intenzivne terapije

Želeli smo pogledati, ali porast števila bolnikov, koloniziranih s CRAb, poviša smrtnost v EIT. Za primer smo vzeli Covid EIT UKC Maribor, kjer je bil tudi večji izbruh CRAb v letu 2021. Po pregledani literaturi je okužba s SARS-CoV-2 in kolonizacija iz več anatomskih mest rizični dejavnik za nastanek CRAb sepse, ni pa okužba s SARS-CoV-2 neodvisni dejavnik za večjo smrtnost v primerjavi s CRAb sepsami pri drugih kritično bolnih (10). Smrtnost okužbe s CRAb v EIT se po zadnjih člankih giblje med 47–81 % (10, 17).

Covid EIT je v času pandemije dnevno javljala število hospitaliziranih in umrlih na Covid sledilnik, od koder smo tudi vzeli podatke. Kolonizacije in okužbe s CRAb smo pregledali po podatkih EOBO, kjer so beležili vse bolnike z večkratno odpornimi bakterijami.

Tabela 2. Prikaz Covid EIT, skupna smrtnost in kolonizacija s CRAb po letih

|             | Število hospitaliziranih (N=) | Celokupna Smrtnost (%) | Število vseh koloniziranih bolnikov s CRAb (%) | Število vseh CRab okužb (%) | Smrtnost bolnikov s CRAb okužbo (%) |
|-------------|-------------------------------|------------------------|--|-----------------------------|-------------------------------------|
| <b>2020</b> | 289                           | 17 %                   | 0  | 0                           | 0                                   |
| <b>2021</b> | 660                           | 26 %                   | 22 %   | 10%                         | 71 %                                |
| <b>2022</b> | 330                           | 31 %                   | 6 %  | 4 %                         | 67 %                                |

Smrtnost CRAb invazivnih okužb je na našem vzorcu bila izjemno visoka, kot prikazano v tabeli 1. V letu 2020 ob začetku Covid pandemije pri bolnikih, hospitaliziranih v EIT, ni bilo kolonizacij ali okužb s CRAb. Smrtnost v tem časovnem obdobju je bila 17 %. V prvih mesecih leta 2021 je prišlo do izbruha CRAb, v tem obdobju se je povišala prisotnost tudi drugih večkratno odpornih bakterij (proti karbapenemom odporne enterobakterije (CRE) in *Pseudomonas aeruginosa* odporen proti karbapenemom (CRPs). V letu 2021 je smrtnost v Covid EIT porasla s 17 % na 26 %. Z naporu vseh vključenih v redni proces dela ob sodelovanju z EOBO se je največji izbruh uspel omejiti do poletja 2021. V letu 2022 se je širjenje CRAb umirilo, kolonizacije so se zmanjšale z 22 % na 6 % vseh hospitaliziranih v Covid EIT. Smrtnost bolnikov s CRAb okužbo je bila izrazito visoka v primerjavi s celokupno smrtnostjo v Covid EIT.

## **OBČUTLJIVOST ACINETOBACTER BAUMANNII, ODPORNIM PROTI KARBAPENEMSKIM ANTIBIOTIKOM NA ANTIBIOTIKE**

Pregledali smo antibiogramе vseh sevov CRAb, ki so povzročali okužbe. Pri vseh je bil opravljen osnovni antibiogram, vključno s kolistinom. Za testiranje na ampicilin s sulbaktamom in tigeciklin ter MIK na meropenem je bilo le-te treba dodatno naročiti, zato pri vseh bolnikih nimamo opravljenih vseh testiranj.

V spodnji tabeli smo predstavili odstotke občutljivost CRAb na antibiotike v naši ustanovi. Pri antibiotikih, ki niso navedeni, so bile testirane bakterije v 100 % odporne (trimetoprim sulfametoksazol, kinoloni). Pri ampicilin/sulbaktamu in tigeciklinu smo za lažji prikaz kot občutljive opredelili izolate, ki so imeli MIK  $\leq 8$  za ampicilin/sulbaktam in 2 za tigeciklin, kar sta vrednosti, ki sta bili uporabljeni v večini študij. EUCAST ali CLSI nista opredelila mej za ta 2 antibiotika.

V tabelo 3 nismo vključili karbapenemov, saj je le nekaj posameznih sevov, ki niso izločali karbapenemaz, bilo občutljivih na 1 izmed karbapenemov. Pri vseh CRAb-CP, kjer smo določali MIK meropenema, je bil ta  $>32$ .

*Tabela 3. Prikaz odpornosti izolatov proti določenemu antibiotiku*

| <b>antibiotik</b>           | <b>odstotek odpornih izolatov</b> |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| <b>kolistin</b>             | 7,5 %                             |
| <b>aminoglikozidi</b>       | 96 %                              |
| <b>ampicilin/sulbaktam*</b> | 98 %                              |
| <b>tigeciklin*</b>          | 97 %                              |

\* MIK, ki smo ga uporabili, je vzet iz študij, EUCAST uradne meje ni opredelil

V našem vzorcu so bile bakterije odporne na kolistin, v 7,5 %, kar je primerljivo z opisi iz literature, kjer se je odpornost gibala med 1 in 7,3 % (13). Bakterije so bile na ostale antibiotike odporne v več kot 95 %. V času, ki smo ga zajeli v raziskavo, cefiderokol še ni bil na slovenskem tržišču, niti ni bilo možno testiranje nanj.

V spodnjih tabelah smo še podrobneje predstavili MIK izolatov na ampicilin/sulbaktam in tigeciklin, kjer so rezultati bili bistveno boljši za ampicilin/sulbaktam, saj so v študijah dokazovali učinkovitost antibiotika, sicer v visokem odmerku, tudi pri MIK 16.

Tabela 4. Prikaz občutljivosti ampicilina/sulbaktama. Število testiranih izolatov 85.

| MIK                          | <16 | 16   | 24  | 32   | >32 |
|------------------------------|-----|------|-----|------|-----|
| Odstotek testiranih izolatov | 5 % | 36 % | 6 % | 51 % | 2 % |

Tabela 5. Prikaz občutljivosti tigeciklina. Število testiranih izolatov 89.

| MIK na tigeciklin               | 2   | 3    | 4    | >4  |
|---------------------------------|-----|------|------|-----|
| Odstotek od testiranih izolatov | 3 % | 12 % | 83 % | 1 % |

## **PROTIMIKROBNA TERAPIJA, KI SMO JO UPORABILI ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB, POVZROČENIH Z ACINETOBACTER BAUMANNII ODPORNIM PROTI KARBAPENEMOM V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU MARIBOR V LETIH 2020–2022**

Terapija je bila večinoma predpisana s strani lečečega intenzivista ali infektologa. Izkustveno terapijo septičnega šoka smo med izbruhom CRAb prilagodili lokalnim epidemiološkim razmeram. Glede na majhno odpornost na kolistin je večina izkustvenih terapij temeljila na kolistinu, nekateri so dodatno prejeli še inhalatorno terapijo s kolistinom. Odločitev o dvotirni ali trotirni terapiji je bila sprejeta individualno. Večje število bolnikov je hkrati prejelo še drugo protimikrobno terapijo za druge sočasne okužbe. Razen kolistina, ki je bil v osnovnem antibiogramu, je ostala terapija bila uvedena izkustveno pred izvidom dodatnega testiranja na ampicilin/sulbaktam in tigeciklin. Od 120 okužb smo podatke o antibiotični terapiji uporabljeni pri okužbi povzročeni s CRAb pridobili pri 111 bolnikih. Časa trajanja terapije se na ta način ni dalo točno opredeliti.



V spodnji tabeli so zajete najpogostejše terapije in izhod bolezni. Dodatno je še 1 bolnik prejemal kombinacijo kolistina s fosfomicinom, 2 kombinacijo tigeckiklina z ampicilin/sulbaktamom, 3 karbapenem v monoterapiji in 2 kinolon. 10 bolnikov je prejemale protimikrobno terapijo, ki glede na antibiogram ni imela učinka.

*Tabela 6. Prikaz najpogostejše terapije in izhod zdravljenja (N=93)*

|  | <b>Skupno število bolnikov in odstotek(%)</b> | <b>Smrtnost (%)</b> |
|--|---|---------------------|
| kolistin   | 13 (11 %)                                     | 76 %                |
| Kolistin + ampicilin/sulbakam                              | 20 (17 %)                                     | 70 %                |
| Kolistin+tigeckiklin                                       | 29 (24 %)                                     | 72%                 |
| Kolistin+meropenem   | 8 (7 %)                                       | 100 %               |
| Kolistin+ampicilin/<br>sulbaktam+tigeckiklin               | 12 (10 %)                                     | 67 %                |
| Kolistin+meropenem+ampicilin/<br>sulbaktam ali tigeckiklin | 11 (9 %)                                      | 72 %                |

*Tabela 7. Primerjava z izhodom med monoterapijo, 2- in 3- tirno terapijo*

|                   | <b>Skupno število bolnikov</b> | <b>Smrtnost (%)</b> |
|-------------------|--------------------------------|---------------------|
| monoterapija      | 13                             | 76 %                |
| 2-tirna terapija  | 57                             | 75 %                |
| 3- tirna terapija | 23                             | 70 %                |

V predpisani antibiotični terapiji smo predvidoma zmeraj uporabljali maksimalne odmerke. Ti odmerki so pri zdravljenju s kolistinom 9 mio IU prvi odmerek, nato 4,5 mio IU/12 ur, pri ampicilinu/sulbaktamu v klasični kombinaciji 2:1 smo uporabljali 9g/8 ur, kar je 9 gramov sulbaktama dnevno in pri tigeckiklinu smo uporabljali odmerke 200 mg prvi, nato 100 mg/12 ur. Vsi pregledani bolniki, kjer je bilo mogoče razbrati odmerke terapije, so 1. dan prejeli maksimalni odmerek, od 2. dne so bili odmerki prilagojeni glede na ledvično funkcijo v tesnem sodelovanju s kliničnimi farmacevti.

Prav tako nismo posebej ločevali okužb po organskih sistemih, imamo pa podatek, da so pljučnice in sepse predstavljale skupno 94 % vseh okužb. Kljub temu, da okužbe sečil predstavljajo največji delež hospitalnih okužb, smo jih na našem vzorcu zaznali izrazito malo. Glede na veliko število kolonizacij in

okužb pri Covid pozitivnih bolnikih je pandemija zagotovo vplivala na večje število respiratornih okužb in seps, in podatkov, ki jih imamo iz tega časa, ne moremo prenesti na obdobje pred pandemijo ali po njej.

### ZAKLJUČEK

Število večkratno odpornih bakterij v zadnjih letih porašča, v obdobju Covid epidemije se je pojavil bolj strm porast tako kolonizacije kot CRAB okužb. CRAB okužbe se največkrat pojavijo v Enotah intenzivne terapije, kar se je potrdilo tudi pri pregledu bolnikov iz UKC Maribor. Sevi, ki so povzročali CRAB okužbe v UKC Maribor, so bili v veliki večini odporni na vse testirane antibiotike, z izjemo kolistina. Kolistin ima več slabosti, predvsem pri zdravljenju pljučnic, kar je vplivalo tudi na veliko smrtnost bolnikov s temi okužbami. Novih antibiotikov, od katerih bi lahko pričakovali izjemno učinkovitost, v bližnji prihodnosti ni. Treba bo veliko pozornosti in izboljšav usmeriti v preprečevanje širjenja večkratno odpornih bakterij in v omejitvev prekomernega antibiotičnega predpisovanja.

### LITERATURA

1. Joly-Guillou ML. *Clinical impact and pathogenicity of Acinetobacter*. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2005;11(11):868–73.
2. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii: evolution of a global pathogen*. *Pathogens and disease* 2014;71(3):292–301.
3. Ibrahim S, Al-Saryi N, Al-Kadmy IMS, Aziz et al. *Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii as an emerging concern in hospitals*. *Molecular biology reports* 2021;48(10):6987–98.
4. Hujer AM, Hujer KM, Leonard DA, et al. *A comprehensive and contemporary „snapshot“ of  $\beta$ -lactamases in carbapenem resistant Acinetobacter baumannii*. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2021;99(2):115242.
5. Mangioni D, Fox V, Chatenoud L, et al. *Genomic Characterization of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii (CRAB) in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients and Impact of Infection Control Measures on Reducing CRAB Circulation during the Second Wave of the SARS-CoV-2 Pandemic in Milan, Italy*. *Microbiology spectrum* 10.1128/spectrum.00209–23
6. Rossato L, Negrão FJ, Simionatto S. *Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance*. *American journal of infection control* 2020;48(9):1129–30.
7. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, et al. *Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant Klebsiella Pneumoniae Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work*. *Journal of clinical medicine* 2020;9(9):2744.
8. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, et al. *Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings*. *Intensive care medicine* 2005;31(5):649–55.

9. Karakonstantis S, Gikas A, Astrinaki E, et al. Excess mortality due to pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in hospitalized patients. *The Journal of hospital infection* 2020;106(3):447–53.
10. Cogliati Dezza F, Covino S, Petrucci F, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) bloodstream infections and related mortality in critically ill patients with CRAB colonization. *JAC-antimicrobial resistance* 2023;5(4):dlad096.
11. Erdem H, Cag Y, Gencer S, et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by *Acinetobacter*: results of prospective and multicenter ID-IRI study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2020;39(1):45–52.
12. Shields RK, Paterson DL, Tamma PD. Navigating Available Treatment Options for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus Complex Infections. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2023;76(Suppl 2):S179–S193.
13. Seifert H, Blondeau J, Lucaßen K, et al. Global update on the in vitro activity of tigecycline and comparators against isolates of *Acinetobacter baumannii* and rates of resistant phenotypes (2016–2018). *Journal of global antimicrobial resistance* 2022;31:82–9.
14. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 10.1093/cid/ciad428
15. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2022;28(4):521–47.
16. Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1699–1709.
17. Russo A, Gavaruzzi F, Ceccarelli G, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit. *Infection* 2022;50(1):83–92.



# VEČKRATNO ODPORNE BAKTERIJE V DOMAČEM OKOLJU, POGLED DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA

## *MULTI-RESISTANT BACTERIA IN THE HOME ENVIRONMENT, A FAMILY DOCTOR'S VIEW*

Nataša Maguša Lorber, Maja Arzenšek

### IZVLEČEK

Posebnost dela na primarnem nivoju določa veliko število različnih vrst delovišč, kot so ambulante, zapori, reševalna vozila, helikopterska nujna pomoč, obiski na domu, patronažna služba, fizioterapija, ki vsako zase zahteva posebne ukrepe preprečevanja in obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom. V delovnem procesu se zato v večini primerov uporabljajo materiali za enkratno uporabo, ki se odvržejo kot kužen odpadki ali odpadki, ki zahteva posebno obravnavo. Poseben pomen v tem delovnem procesu ima higiena rok.

Vsi zdravstveni zavodi so v skladu s Pravilnikom o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb dolžni pripraviti lasten program obvladovanja prenosa okužb. Izvajanje omenjenega pravilnika je v osnovnem zdravstvu praviloma oteženo, saj se večina pravilnika nanaša na delo v bolnišničnem okolju, v literaturi pa ni zaslediti večjih raziskav ali oblikovanih smernic za omejevanje okužb v primarnem zdravstvu. Za pripravo programa obvladovanja okužb v primarnem zdravstvu se tako pravilnik uporablja prilagojeno.

Tveganje za prenos večkratno odpornih bakterij (VOB) je v zunajbolnišničnem okolju sicer manjše kot v bolnišničnem, vendar lahko prihaja do prenosa bakterij med člani istega gospodinjstva, možen pa je tudi prenos preko domačih živali. Družinski zdravniki imamo ključno vlogo pri ozaveščanju nosilcev VOB in svojcev glede ustrezne higiene pri obvladovanju VOB v domačem okolju. V domačem okolju ukrepe prilagajamo psihofizičnemu stanju nosilca VOB.

Na primarnem nivoju za obvladovanje VOB upoštevamo načela kontaktne izolacije, katere namen je zmanjšati možnost prenosa mikroorganizmov med pacienti, zaposlenimi in čakajočimi v čakalnici, neposredno preko rok zaposlenih ali posredno preko okuženih instrumentov in pripomočkov.

**Ključne besede:** večkratno odporne bakterije, higiena rok, nesmotrna raba antibiotikov, preprečevanje okužb, zunajbolnišnično okolje.

## ABSTRACT

At the primary level, the specificity of the work encompasses a wide range of different types of workplaces, such as clinics, prisons, ambulances, emergency vehicles, helicopter emergency services, home nursing, physiotherapy, each of which requires specific measures for preventing and managing healthcare-associated infections. In the working process, disposable materials are predominantly used in most cases, which are discarded as infectious waste or waste that requires special handling. Hand hygiene plays a crucial role in this workflow.

All healthcare institutions are obligated, in accordance with the Regulation on Conditions for the Preparation and Implementation of Hospital Infection Prevention and Control Programs, to develop their own program for managing the transmission of infections. However, implementing this regulation in primary healthcare can be challenging as most of the guidelines relate to hospital environments, and there is a lack of significant research or established guidelines for infection control in primary healthcare in the literature. Therefore, the regulation is adapted for the development of infection control programs in primary healthcare.

The risk of transmission of multi- drug resistant bacteria is generally lower in non-hospital settings compared to hospitals. Nonetheless, bacterial transmission can occur among members of the same household, and transmission through domestic animals is also possible. Family doctors play a key role in raising awareness among carriers of multi-drug resistant bacteria and their families regarding proper hygiene in managing these infections at home. In the domestic setting, measures are adjusted based on the carrier's psychophysical condition.

At the primary level, infection control for multi – drug resistant bacteria involves adhering to the principles of contact isolation. The aim is to reduce the possibility of microbial transmission between patients, staff, and waiting individuals in the waiting room, either directly through the hands of staff or indirectly through contaminated instruments and tools.

**Key words:** multidrug-resistant bacteria, hand hygiene, irrational use of antibiotics, infection prevention, non-hospital environment.

## UVOD

Večkratno odporne bakterije (VOB) so v preteklosti predstavljale problem predvsem v bolnišnicah, v zadnjih letih pa se določene vrste pojavljajo tudi v domačem okolju. Odporni sevi so občutljivi le še na omejeno število antibiotikov, kar predstavlja resno grožnjo učinkoviti zdravstveni oskrbi ljudi. Na pojavnost teh sevov bakterij vplivamo predvsem z nesmotrno rabo antibiotikov. Ukrepi bolnišnične higijene pa nam pomagajo omejiti prenose odpornih sevov bakterij z bolnika na bolnika (1).

## OBVLADOVANJE VOB V PRIMARNEM ZDRAVSTVU

Vsi zdravstveni zavodi morajo v skladu s Pravilnikom o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb pripraviti lasten program obvladovanja prenosa okužb. Izvajanje omenjenega pravilnika pa je v osnovnem zdravstvu praviloma oteženo, saj se večina pravilnika nanaša na delo v bolnišničnem okolju. Za pripravo programa obvladovanja okužb v primarnem zdravstvu se tako pravilnik uporablja smiselno prilagojeno, vsebovati pa mora smernice za higieno rok (umivanje, razkuževanje, uporaba rokavic in uporaba razkužil po posameznih delovnih mestih), načrt razkuževanja inštrumentov, pripomočkov in delovnih površin ter normativ delovne in zaščitne opreme za zaposlene, navodilo o ravnanju v primeru incidenta, seznam cepljenja zaposlenih proti hepatitisu B, smernice za izvajanje varnega cepljenja in rokovanja s cepivi, sistem zbiranja in oddajanja odpadkov, sterilizacijo inštrumentov in materiala ter protokol čiščenja prostorov. Obvezni del programa so tudi standardi postopkov in posegov v zdravstveni negi ter ukrepi za preprečevanje legionele (2).

V literaturi ni zaslediti večjih raziskav ali oblikovanih smernic za omejevanje okužb v primarnem zdravstvu z izjemo angleške literature, ki navaja, da je za obvladovanje okužb v primarnem zdravstvu najpomembnejša usposobljenost osebja, bolnikov in svojcev, zdravstvena ustanova pa mora zagotavljati varne prostore in čisto okolje. Zagotovljena mora biti tudi fizična ločitev okuženih in neokuženih bolnikov kot tudi ločevanje kužnih in sterilnih inštrumentov ter opreme. Zdravniki morajo upoštevati pravila smotrne rabe antibiotikov, služba za preprečevanje okužb pa mora skrbeti za spremljanje in obravnavo izbruhov nalezljivih boleznih s posebno skrbjo za ranljive skupine ljudi (2,3).

Največje tveganje za okužbo v primarnem zdravstvu predstavlja izvajanje zahtevnejših postopkov, zato mora biti izpostavljenost kritičnih mest minimalna, obvezno je razkuževanje rok pred postopkom in uporaba rokavic, ustrezna zaščita (oblačila za enkratno uporabo, predpasnik) ter sterilnost uporabljenih materialov (2,4).

Pickles in Koh v smernicah za omejitev širjenja po meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* (MRSA) v primarnem zdravstvu predlagata varno uporabo antibiotikov, odložitve hospitalizacije za okužbo dovtetnih bolnikov, kjer je to mogoče, presejalno testiranje na VOB pred načrtovanim sprejemom v bolnišnice, obvezno zdravljenje z antibiotiki pri odkritih nosilcih VOB, pomembna je tudi vključitev mikrobiologa v proces zdravljenja pacientov, okuženih z VOB. Treba je zagotoviti dodatne varnostne ukrepe za preprečevanje okužbe pri visoko ogroženih skupinah bolnikov, kot so kronični bolniki, bolniki s katetri in kroničnimi ranami. Izvajati bi morali tudi svetovanje in podporo bolnikom in družinam (4,5).

Tveganje za prenos VOB je v zunajbolnišničnem okolju sicer manjše kot v bolnišničnem, vendar lahko prihaja do prenosa bakterij med člani istega gospodinjstva, možen pa je tudi prenos preko vektorja, ki ga predstavljajo domače živali. Visoko tveganje predstavljajo nosilci VOB z drisko, z izcedkom iz rane, s stalnim urinskim katetrom, dementni in zmedeni bolniki in nosilci VOB s slabo osebno higieno. Tveganje za prenos okužbe je najnižje pri nosilcih VOB, ki so urejeni in samostojni. Tveganje za prenos VOB je na primarnem nivoju manjše predvsem zaradi drugačne oblike dela (krajši, posamični obiski bolnikov v ambulantah, ki praviloma niso vsakodnevni) (6).

## **KONTAKTNA IZOLACIJA NA PRIMARNEM NIVOJU**

Pri obvladovanju okužb z VOB upoštevamo načela kontaktne izolacije, katere namen je zmanjšati možnost prenosa mikroorganizmov med pacienti, zaposlenimi in čakajočimi v čakalnici, neposredno preko rok zaposlenih ali posredno preko okuženih inštrumentov in pripomočkov. Te ukrepe izvajamo (7):

### ***Pri kliničnih sindromih in bolezenskih znakih:***

- sum na infekcijsko drisko pri otroku,
- driska pri predhodnem zdravljenju z antibiotiki (sum na okužbo s *Clostridioides difficile*),
- predhodna okužba ali kolonizacija z večkratno odpornimi bakterijami,
- okužba opeklin in drugih ran,
- kožne spremembe, sumljive na garjavost in ušivost,
- virusne in bakterijske vnetne kožne spremembe (šen, impetigo),
- sum na gnojni meningitis pri otroku.



### **Pri okužbah z mikrobiološko dokazano etiologijo ali klinično diagnozo bolezni**

- Pri otroku z drisko, povzročeno s sevi kampilobaktra, patogenimi sevi *E. coli*, rotavirusom, sevi salmonel, šigel, jersinij, lamblj in pri odraslem le, če ne zadrži blata,
- pri pacientu z drisko, povzročeno s *Clostridioides difficile*,
- pri otroku z enterovirozo, hepatitisom A, E,
- pri diseminirani kožno-sluznični okužbi otrok s *Herpes simplex* virusom,
- okužba ali kolonizacija s proti antibiotikom večkratno odpornimi bakterijami (MRSA, VRE – proti vankomicinu odporni enterokok, ESBL – gram negativne bakterije, ki izločajo laktamaze beta z razširjenim spektrom).

Pri izvajanju kontaktne izolacije upoštevamo splošne (standardne) ukrepe izolacije, uporabo zaščitnih rokavic, zaščitnega plašča oziroma predpasnika ter sprejemmo dodatne ukrepe ob epidemijah z večkratno odpornimi bakterijami (6,7).

Pomembni pa so tudi ostali ukrepi za preprečevanje prenosa okužb pri delavcih v zdravstvu. Med te ukrepe štejemo cepljenje delavcev v zdravstvu, ki je zakonsko določeno. Z njim želimo doseči visoko stopnjo zaščite pred obolenji. Izjemno pomembno pa je tudi kontinuirano strokovno izpopolnjevanje zaposlenih v zdravstvu (7).

### **POSEBNOSTI DELA NA PRIMARNEM NIVOJU**

Posebnost dela na primarnem nivoju določa veliko število različnih vrst delovišč, kot so ambulante, zapori, reševalna vozila, helikopterska nujna pomoč, patronažna služba, fizioterapija, ki vsako zase zahteva posebne ukrepe preprečevanja in obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom. Tako so npr. vsi bolniki v zaporih obravnavani kot visoko rizični in je prenos okužbe možen še v večji meri kot v ambulantah izven zavoda. V delovnem procesu se zato v večini primerov uporabljajo materiali za enkratno uporabo, ki se odvžejo kot kužen odpadke ali odpadke, ki zahteva posebno obravnavo. Poseben pomen v tem delovnem procesu ima higiena rok – še posebej razkuževanje rok, po vseh priporočenih trenutkih za higieno rok. Patronažna zdravstvena nega predstavlja specifično pomoč patronažne medicinske posameznikom in družinam na njihovih domovih. Pri njihovem delu je ključnega pomena tudi skrb za preprečevanje prenosa infekcij s ciljem zaščititi bolnika, svojce in sebe. V te namene dosledno upoštevajo priporočila za preprečevanje in prenos nevarnih okužb. Pri delu zato uporabljajo materiale in pripomočke za enkratno uporabo, zaprt sistem jemanja krvi in upoštevajo varne metode rokovanja z ostrimi predmeti ter zbirajo in embalirajo odpadke, ki bi lahko pomenili tveganje za okužbo na mestu nastanka. Najpomembnejše opravilo

za preprečevanje prenosa okužb je higiena rok. Tudi vrstni red planiranja obiskov na terenu je zelo pomemben v verigi preprečevanja in prenosa okužb. Pri rizičnih pacientih (s kolonizacijo/okužbo z MRSA, HIV, HEPATITIS B. ...) se posegi/postopki izvedejo na koncu delovnega časa, kar še dodatno omejuje možnost prenosa okužb na drugega bolnika(7).

## **PREPREČEVANJE OKUŽB Z VOB NA PRIMARNEM NIVOJU**

### **MRSA**

*Staphylococcus aureus* je eden najpomembnejših povzročiteljev bolnišničnih okužb in okužb, pridobljenih zunaj bolnišnice. Resen problem pri zdravljenju teh okužb predstavlja odpornost povzročitelja *S. aureus* proti meticilinu (MRSA). *S. aureus* je lahko del normalne bakterijske flore tako bolnika kot zdravstvenega osebja. Ocenjujejo, da je 20 %-30 % ljudi stalnih nosilcev bakterije, 10-20 % ljudi te bakterije nikoli nima, ostali pa so občasni nosilci. Med zdravstvenimi delavci je običajno več nosilcev stafilokokov kot v populaciji na splošno, vendar zbolevanje med njimi ni pogostejše. Pri nosilcih je najpogostejše nosilstvo v nosu, pogosto pa se bakterija nahaja tudi v žrelu, prebavilih, perineju, na koži ali v rani. Zbolevajo predvsem bolniki z večjim tveganjem za okužbo, kot so bolniki v enotah intenzivne terapije in nege ter tisti z zmanjšanim imunskim odgovorom. Okužbe z MRSA predstavljajo pomemben terapevtski problem. Epidemiološko so pomembne, ker se lahko hitro širijo. MRSA se širi predvsem z direktnim kontaktom preko rok koloniziranih ali okuženih bolnikov in rok medicinskega osebja. Dejavniki tveganja, ki prispevajo h kolonizaciji oziroma okužbam z MRSA, so: predhodna hospitalizacija ali pogosti ambulantni stiki z zdravstvom, bivanje v ustanovah za kronično nego ali v domovih za ostarele, predhodno antibiotično zdravljenje, operacije in nadomestno zdravljenje s hemodializo (6-8).

Glede na izvor poznamo 3 tipe MRSA: MRSA iz bolnišničnega okolja (HA MRSA), MRSA iz domačega okolja (CA MRSA) in MRSA rejnih živali (LA MRSA). Dejavniki tveganja za okužbo ali kolonizacijo s CA MRSA so tesen kontakt z osebo (prisotnost MRSA v družini), skupinski kontaktni športi, kronične težave s kožo (npr. atopijski dermatitis), slabša higiena ter kontaminirane površine. Za CA MRSA seve je značilno, da lahko povzročajo okužbe tudi pri zdravih, mladih odraslih brez dejavnikov tveganja, povzročajo predvsem invazivne okužbe mehkih tkiv in kože(6).

Kadar bolnik z MRSA pride na pregled v ambulanto ali na preiskave (rentgen, elektrokardiografija, ultrazvok, laboratorij ...) k zobozdravniku, ali uporabi za prevoz reševalno vozilo, okužba/kolonizacija z MRSA predstavlja možno nevarnost za prenos okužbe na druge bolnike ali zdravstvene delavce, s katerimi

prihaja v stik. Bolnike, za katere vemo ali sumimo, da so kolonizirani ali okuženi z MRSA, obravnavamo skladno z ukrepi za preprečevanje prenosa in širjenja epidemiološko pomembnih mikroorganizmov. Kadar gre za dogovorjen sprejem oziroma pregled takega bolnika, ga naročimo v ambulanto na koncu delovnega programa, da se izognemo stiku z ostalimi bolniki v čakalnici. Če imamo to možnost, lahko pacienta namestimo v poseben prostor, namenjen za izolacijo, kjer počaka do zdravstvene obravnave. Pacientov izbrani zdravnik je dolžan o okužbi obvestiti delavce zdravstvenega tima, ki so s pacientom v kontaktu, ter z vidno oznako na napotnici ali drugi listini opozoriti, da gre za bolnika z MRSA. Bolnika in svojce je treba ustrezno poučiti, da se pri izvajalcu zdravstvene dejavnosti predhodno dogovorijo za ustrezen termin. Najpomembnejši, najenostavnejši in najcenejši ukrep za preprečevanje širjenja MRSA pa predstavlja ustrezna higiena rok zdravstvenega osebja. Umivanje rok izvajamo le, kadar so roke vidno onesnažene, v vseh ostalih primerih izvajamo razkuževanje rok (7).

Vsi posegi, negovalni in ostali postopki zdravljenja se izvajajo po strokovnih navodilih z upoštevanjem večjega tveganja okužb (obvezna je uporaba ustreznega razkužila ter zaščitne obleke, in če je možno, pripomočkov in materiala za enkratno uporabo) (6-7):

- obvezna je uporaba zaščitnih rokavic pri stiku s pacientom in njegovimi telesnimi izločki,
- obvezna je uporaba zaščitne halje/plašča, kadar se pri posegu ali negi pacienta z našim telesom dotikamo pacienta,
- obvezna je uporaba zaščitne maske pri trahealni aspiraciji, fizioterapiji prsnega koša in oskrbi rane.

### ***Dekolonizacija pacientov z MRSA***

Dekolonizacijo izvajamo pri bolnikih, ki so kolonizirani z MRSA, če sodijo v skupino z večjim tveganjem za okužbo z MRSA ali iz epidemioloških razlogov. Naročnik za dekolonizacijo bolnika na njegovem domu je zdravnik (praviloma specialist infektolog). Dekolonizacija bolnikov je potrebna, da zmanjšamo rezervoar MRSA v populaciji. Z dekolonizacijo odstranimo MRSA iz/s telesa bolnika ali vsaj zmanjšamo njegovo gostoto na koži in sluznicah. Ob pravilni izvedbi je dekolonizacija uspešna v več kot 85 %. Z opravljeno dekolonizacijo tudi zmanjšamo tveganje za prenos MRSA v ambulantnem okolju. Pri bolnikih s številnimi katetri ali ranami je dekolonizacija večinoma neuspešna, zato je smiselna po odstranitvi le-teh, po navadi šele v domačem okolju. O uspešni dekolonizaciji govorimo, če so nadzorne kužnine trikrat zapovrstjo negativne. Odločitev za dekolonizacijo bolnika v domačem okolju je potrebno skrbno pretehtati. Pri tem moramo upoštevati stanje bolnika, pogoje doma, podporo

svojcev, osebnega zdravnika in patronažne službe. Bolniku in svojcem je treba podati jasna pisna navodila in tudi možnost konzultacije v primeru težav (7).

#### **ESBL**

Beta-laktamaze razširjenega spektra (angl. extended spectrum beta-lactamase – ESBL) so encimi, ki inaktivirajo  $\beta$ -laktamske antibiotike. Poleg odpornosti proti penicilinom in cefalosporinom je pogosto prisotna tudi odpornost proti aminoglikozidom in kinolonom. ESBL izločajo po Gramu negativne bakterije, najpogosteje enterobakterije, ki jih najdemo v črevesju (*Escherichia coli* in *Klebsiella pneumoniae*). ESBL pozitivne bakterije naseljujejo črevesje in navadno ne povzročajo znakov in simptomov okužbe. Prenašajo se preko rok zdravstvenih delavcev in/ali bolnikov ali preko kontaminiranih predmetov in površin. Zdravimo samo okužbe in ne kolonizacij. Dekolonizacije ESBL pozitivnih bolnikov ne izvajamo (7-9).

Pri obravnavi ESBL pozitivnega bolnika v ambulanti vse pripomočke in površine, ki so prišle v stik s pacientom, razkužimo. Kjer je le mogoče, uporabljamo pripomočke za enkratno uporabo. Za razkuževanje rok uporabljamo alkoholno razkužilo. Pri ESBL pozitivnih bolnikih je pomembna vsakodnevna higiena celotnega telesa. Kadar so bolniki pri izvajanju osnovnih življenjskih aktivnosti (osebna higiena, gibanje ipd.) odvisni od zdravstvenega delavca, za umivanje uporabimo klorheksidinske preparate. Paciente poučimo o pomenu ustrezne higiene rok in jim svetujemo razkuževanje rok po uporabi stranišča. Za uspešno preprečevanje širjenja teh mikroorganizmov je bistvenega pomena dosledna higiena rok z razkuževanjem kot tudi drugi standardni ukrepi in ukrepi kontaktne izolacije, zato se ravnamo po navodilih za kontaktno izolacijo, ki veljajo za obravnavo pacientov, koloniziranih z MRSA (7).

#### **CRE**

Karbapenemaze so encimi, ki jih izločajo po Gramu negativne bakterije, najpogosteje enterobakterije, ki jih najdemo v črevesju (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli* in druge). Izločajo jih tudi nefermentativni po Gramu negativni bacili, kot so *Pseudomonas* spp. in *Acinetobacter* spp. Imajo veliko sposobnost širjenja na druge bakterije. Proti karbapenemom odporne bakterije (CRE) so bakterije, večinoma bolj ali manj odporne proti večini karbapenemom hkrati in sočasno odporne tudi proti številnim antibiotikom drugih skupin (7).

Bakterije, ki izločajo karbapenemaze, lahko bolnika le kolonizirajo ali povzročajo različne okužbe. Najbolj pogosta je kolonizacija črevesja, ki lahko traja tudi več mesecev. Kolonizirana oseba je lahko vir okužbe za druge bolnike ali zbolila sama. Spekter okužb zajema (7):

- okužbe kroničnih ran (npr. preležanine, ostale);
- okužbe sečil pri bolnikih s stalnim urinskim katetrom;
- okužbe dihal pri bolnikih na umetnem predihavanju in pri tistih s traheostomo;
- okužbe krvi.

Način prenosa je neposredni ali posredni stik (roke, pripomočki, okolje). Primerna nadzorna kužnina za dokaz kolonizacije je bris rektuma ali vzorec blata. Vsi postopki in posegi se pri bolniku izvajajo na enak način kot pri drugih kolonizacijah z večkratno odpornimi bakterijami. Pri uporabi osebne varovalne opreme priporočamo pri intenzivnih stikih s pacientom (izpostavljenost tekočinam in pri negi) preko plašča še namestitev zaščitnega predpasnika. Ob vsakem stiku s pacientom uporabljamo zaščitne rokavice, masko pa le, če ima pacient bakterijo v dihalih ali izvajamo posege, pri katerih se tvori aerosol. Potrebno je poostreno čiščenje/razkuževanje pacientove okolice, pri čemer uporabljamo običajna razkužila in čistila. Posebej moramo biti pozorni na čiščenje in razkuževanje sanitarij. Paciente poučimo o higieni rok ob uporabi stranišča (umivanje in razkuževanje). V primerih kolonizacije (brez okužbe) antibiotikov ne uporabljamo. Standardnega protokola za dekolonizacijo nimamo in je ne izvajamo (7).

Družinski zdravniki imamo ključno vlogo pri osveščenosti nosilcev VOB in svojcev glede ustrezne higiene pri obvladovanju VOB v domačem okolju. V domačem okolju ukrepe prilagajamo psihofizičnem stanju nosilca VOB. Nujna je higiena rok – umivanje v vseh standardnih trenutkih (po uporabi stranišča, pred hranjenjem ...) in dodatno s poudarkom pred zapuščanjem doma in po stiku s telesnimi izločki. Obvezen je ločen pribor za osebno higieno ter vsakodnevna menjava spodnjega perila in brisač, ki naj bodo iz materialov, pralnih pri  $\geq 60$  °C. Posteljnino je treba prati najmanj enkrat tedensko in vedno, kadar je vidno onesnažena. Ločeno pranje perila ni potrebno. Bolnikovo okolico je treba čistiti redno in kadar je le-ta vidno onesnažena z izločki. Treba je poudariti, da uporaba zaščitnih rokavic ni nadomestilo za higieno rok. Družinske člane moramo seznaniti, da v primeru potrebe po zdravstveni oskrbi zdravstveno osebje opozorijo, da sobivajo z nosilcem VOB. Nosilstvo VOB tudi ne sme biti zadržek za izvajanje fizikalne terapije, uporaba bazena pa je dovoljena pri psihično stabilnih in sodelujočih osebah, pri osebah z intaktno kožo, pri osebah, ki nimajo urinske inkontinence ali driske oziroma ne bruhamo. Nosilci VOB se morajo pred kopanjem v bazenu temeljito umiti v ločenem prostoru in obleči sveže oprane kopalke. Če je le mogoče, se uporaba stranišča med kopanjem v bazenu odsvetuje. Ob vseh omenjenih ukrepih pa skušamo čim manj posegati v nosilčevo socialno življenje (3-5).

## ZAKLJUČEK

Za obvladovanje VOB tako v bolnišničnem kot v domačem okolju so ključnega pomena ustrezna higiena rok, iskanje asimptomatskih nosilcev, ukrepi kontaktne izolacije, dekontaminacija okolja ter eradikacija nosilstva. Zdravniki so dolžni upoštevati načela smotrne rabe antibiotikov, pomembno vlogo pa ima tudi kontinuirano strokovno izpopolnjevanje zaposlenih v zdravstvu. Družinski zdravniki imamo ključno vlogo pri osveščanju naših bolnikov (nosilcev VOB) in svojcev glede ustrezne higiene pri obvladovanju VOB v domačem okolju.

V okviru ambulant družinske medicine določanje nadzornih kužnin na VOB s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje (ZZZS) ni financirano, izjemo predstavljajo ambulate družinske medicine v domovih starejših občanov, kjer so nadzorne kužnine posebej financirane, ko/če se izvajajo v skladu s strokovnimi smernicami. Večkrat se v ambulantah družinske medicine srečamo s potrebami ali željami pacientov in/ali specialistov na sekundarnem/ terciarnem nivoju, ki presegajo naše zmožnosti oziroma okvir financiranih preiskav s strani ZZZS v ambulantah družinske medicine.

K obvladovanju okužb z VOB lahko največ prispevamo s smotro uporabo, preudarnim ter nadzorovanim predpisovanjem antibiotikov. V ta namen organiziramo in se udeležujemo različnih izobraževanj, zelo dobrodošla pa je tudi spletna aplikacija (na voljo v Sloveniji), kjer je vedno mogoče slediti ažuriranim smernicam za predpisovanje antibiotikov.

## LITERATURA

1. Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol.* 2008;153(Suppl 1):S347–57.
2. <https://www.zbornica-zveza.si/sl/26-sekcija-medicinskih-sester-zdravstvenih-tehnikov-na-internisticno-infektoloskem-podrocju>.
3. Wilcox A. Preventing healthcare-associated infections in primary care. *Primary Health Care.* 2005;15(8):43–50.
4. Nunkoo B, Pickles H. Infection prevention and control in general practice, 2005; *Nursing standard*, 23(13): 44–48.
5. Pickles H, Koh Y M. The role of the DIPIC in primary care trusts. *British Journal of Infection Control*, 2008; 9(3): 22–25.
6. Bukharie HA. A review of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* for primary care physicians. *J Family Community Med.* 2010 Sep;17(3):117–20.
7. Maguš Lorber N, Erdela M. Program za preprečevanje in obvladovanje okužb povezanih z zdravstvom v Zdravstvenem domu dr. Adolfa Drolca Maribor: priročnik s področja preprečevanja in obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom. Maribor: Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca, Komisija za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb; 2023.

8. Goes ICRDS, Romero LC, Turra AJ, Gotardi MA, Rodrigues TFSO, Santos LO, Dores JCD, Nascimento MUD, Cavalleri AC, Pinheiro-Hubinger L, Eller LKW, Pereira VC. Prevalence of nasal carriers of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in primary health care units in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2021 Mar 1;63:e14.
9. Naelasari DN, Koendhori EB, Dewanti L, Sarassari R, Kuntaman K. The prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing gut bacterial flora among patients in Dr. Soetomo Hospital and primary health centre in surabaya. *Folia Medica Indones* 2018;54(4): 256.





# **OBRAVNAVA NOSILCEV VEČKRATNO ODPORNIH BAKTERIJ V DOMOVIH STAREJŠIH OBČANOV IN V SOCIALNO VARSTVENIH ZAVODIH**

## ***TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTI-DRUG RESISTANT ORGANISMS IN NURSING HOMES AND LONGTERM CARE FACILITIES***

Marjetka Smolinger Galun, Tadeja Gajšek

### **IZVLEČEK**

Uporabniki v socialno varstvenih zavodih (SVZ), predvsem pa stanovalci domov starejših občanov (DSO), ki so ranljiva skupina, so izpostavljeni številnim okužbam in večkratno odpornim bakterijam (VOB). Izsledki študij kažejo, da naj bi bilo kar od 35 do 50 % stanovalcev DSO koloniziranih z VOB. Zato se morajo zaposleni v socialnovarstvenih zavodih zavedati pomena epidemiološkega spremljanja VOB ter ustrezno zastavljenega načrta za preprečevanje in obvladovanje okužb, povezanih z zdravstvom v socialno varstvenih zavodih. Velik izziv za DSO in SVZ predstavlja ravnovesje med potrebo po izolaciji in uporabi osebne varovalne opreme (OVO) ter kakovostjo življenja stanovalca. Predpisovanje antibiotikov v DSO je pogosto nesmotrno ter je eden izmed vzrokov visokega odstotka VOB v tej populaciji.

**Ključne besede:** kolonizacija, večkratno odporne bakterije, domovi starejših občanov, epidemiološko spremljanje.

### **ABSTRACT**

Social care users, particularly nursing home residents are vulnerable group, exposed to infections and MDRO (multi-drug resistant organisms). Studies have shown that more than 35-50% nursing home residents may be colonized with a MDRO. That is why all employees in social welfare institutions must be aware of the importance of epidemiological monitoring of MDRO and a properly designed plan for the prevention and control of health-related infections in social welfare institutions. Implementation of all precautions creates challenges for nursing homes trying to balance the room restrictions and use of personal protective equipment (PPE) with residents quality of life.

Antibiotic overuse among nursing homes residents results in a very high MDRO colonisation rates in this population

**Key words:** colonization, multi- drug resistant organisms, nursing homes, epidemiological monitoring.

## 1. UVOD

Večkratno odporne bakterije predstavljajo v svetovnem zdravstvu vse bolj pereč problem. Že več desetletij je odpornost proti protimikrobnim zdravilom naraščajoča grožnja učinkovitemu zdravljenju vse številčnejših bakterijskih okužb. Kaže se predvsem kot podaljšano, velikokrat pa tudi neuspešno zdravljenje (1). Gre za vse širši zdravstveni problem, saj se okužbe, ki so se v preteklosti pojavljale izključno v bolnišničnem okolju, sedaj širijo tudi v domače.

## 2. OBRAVNAVA KOLONIZIRANIH UPORABNIKOV V SVZ

V Sloveniji je 21.573 oseb, starejših od 65 let, ki živijo v domovih starejših občanov (2). V posebnih SVZ je nastanjenih 1587 uporabnikov, v SVZ za usposabljanje, centrih za izobraževanje, rehabilitacijo in usposabljanje, varstvenodelovnih centrih ter v ustanovah z rehabilitacijo po možganski poškodbi pa 2888 uporabnikov (3). Osnovno poslanstvo vseh SVZ je izvajanje institucionalnega varstva S prihodom v institucionalno varstvo vsak uporabnik pričakuje varno življenjsko okolje in naša naloga je, da mu varno bivanje tudi omogočimo. Zakonodajo na tem področju urejata Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju, Zakon o nalezljivih boleznih ter Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb, stroka pa sledi tudi strokovnim priporočilom za izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom v socialno varstvenih zavodih, ki ga je izdalo Ministrstvo za zdravje v okviru delovnih skupin: Nacionalna komisija za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb (NAKOBO) in SVZ.

### 2.1. *Zakonodaja*

Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju v 2. členu določa, da ima »vsakdo pravico do najvišje možne stopnje zdravja in dolžnost skrbeti za svoje zdravje. Nihče ne sme ogrožati zdravja drugih. Vsakdo ima pravico do zdravstvenega varstva in dolžnost, da prispeva k njegovemu uresničevanju v skladu s svojimi možnostmi«. V 3. členu zakon določa, da so »podjetja, zavodi, druge organizacije in posamezniki pri opravljanju in načrtovanju svoje dejavnosti dolžni zagotavljati pogoje za uresničevanje zdravstvenega varstva z

razvijanjem in uporabo zdravju in okolju neškodljivih tehnologij ter z uvajanjem ukrepov za varovanje in krepitev zdravja pri njih zaposlenih delavcev oziroma varovancev« (4).

Zakon o nalezljivih boleznih prepoznava nalezljive bolezni in bolnišnične okužbe (BO), ki nastanejo v povezavi z opravljanjem zdravstvene dejavnosti, ter predpisuje ukrepe za njihovo preprečevanje in obvladovanje. V 2. členu določa, da varstvo pred nalezljivimi boleznimi in BO obsega sistem družbenih, skupinskih in posamičnih aktivnosti in ukrepov za njihovo preprečevanje, obvladovanje, zdravljenje in odstranjevanje njihovih posledic. V 4. členu določa, da ima »vsako pravico do varstva pred nalezljivimi boleznimi in bolnišničnimi okužbami ter dolžnost varovati svoje zdravje in zdravje drugih pred temi boleznimi. Vse fizične in pravne osebe pa morajo omogočiti opravljanje zdravstveno higienskih pregledov s svetovanjem in predhodnih zdravstvenih pregledov ter nadzorstva, kot tudi odvzem potrebnega materiala in izvajanje drugih ukrepov za varstvo pred nalezljivimi boleznimi in BO« (5).

Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje preprečevanja in obvladovanja BO določa minimalne strokovne, organizacijske in tehnične pogoje za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja BO. Program izvajajo pravne in fizične osebe, ki opravljajo zdravstveno dejavnost. V 3. členu določa, da odgovorna oseba za izvajanje programa imenuje zdravnika, medicinsko sestro in komisijo za obvladovanje BO. V 6. členu določa, da medicinska sestra in zdravnik sodelujeta pri spremljanju in svetovanju glede izvajanja postopkov za epidemiološko spremljanje, preprečevanje in obvladovanje BO, izpolnjevanja minimalnih tehničnih pogojev za preprečevanje in obvladovanje BO, pri svetovanju glede nabave opreme in materiala, ki se uporablja pri diagnostičnih, terapevtskih, negovalnih in ostalih postopkih, pri organiziranju ustreznega usposabljanja zdravstvenih delavcev in drugih zaposlenih ter svetuje pri načrtovanju gradbenih del v bolnišnici. Medicinska sestra mora biti dodatno usposobljena na najmanj enosemestralnem podiplomskem izobraževanju s področja epidemiološkega spremljanja, preprečevanja in obvladovanja BO.

V 18. členu določa, da morajo »za izvajanje programa pravne in fizične osebe, ki opravljajo zdravstveno dejavnost, izpolnjevati naslednje minimalne tehnične pogoje:

- opremljenost delovnih mest z opremo in pripomočki za higieno rok in z osebnimi zaščitnimi sredstvi;
- oskrba s sterilnim materialom in inštrumenti;
- prostori in aparature za sterilizacijo (kolikor se ne uporablja izključno sterilni material za enkratno uporabo);
- laboratorijske storitve pooblaščenega mikrobiološkega laboratorija, kjer dela zdravnik specialist mikrobiolog;

- prostori in oprema za izolacijo bolnikov;
- prezračevanje;
- preskrba z zdravstveno ustrezno pitno vodo;
- preskrba z zdravstveno ustreznimi živili (če storitve obsegajo preskrbo bolnikov ali osebja z živili);
- prostorska ureditev z ločitvijo čistih in nečistih postopkov in poti.

Minimalni tehnični pogoji morajo biti zagotovljeni za:

- sortiranje, prevoz in pranje perila;
- čiščenje prostorov in opreme;
- zbiranje, prevoz in odstranjevanje odpadkov (6).

NAKOB, ki deluje pod okriljem Ministrstva za zdravje, je v letu 2021 izdala strokovna priporočila za izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom v socialno varstvenih zavodih. Priporočila so pripravljena na podlagi zgoraj navedenega Pravilnika o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom, dodatno pa so opremljena z navodili, ki upoštevajo specifičnost socialno varstvenih zavodov. Uporabniki niso pacienti in njihovo bivanje v zavodu ni enako kratkotrajnemu bivanju v bolnišnici, zato morajo biti ukrepi za preprečevanje prenosa okužb temu prilagojeni. Predvsem gre za iskanje ravnotežja med uporabo osebne varovalne opreme in prostorske izolacije ter življenjske kakovosti uporabnika. Zato priporočila dajejo poudarek na izvedbo vseh delovnih procesov in postopkov z namenom, da bi zagotavljali varnost vseh uporabnikov in ne le usmerjanje v znane kolonizirane stanovalce (7).

## **2.2. Programa preprečevanja in obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom (OPZ) v SVZ**

Bistven element uspešnega programa preprečevanja in obvladovanja OPZ v SVZ so usmerjeno izobraženi zdravstveni delavci (ZD) in sodelavci, ki so pridobili poglobljeno znanje s področja preprečevanja in obvladovanja OPZ z dodatnim izobraževanjem (podiplomsko izobraževanje na MF Ljubljana za zdravnike, dipl. med. sestre in dipl. san. inž., študijski program na FZAB Jesenice, specialna znanja s področja okužb, povezanih z zdravstvom, za SVZ, organizirana na Zbornici – Zvezi, ipd.). Število postelj v SVZ, ki naj bi jih pokrivala ena medicinska sestra za preprečevanje OPZ (SOBO – medicinska sestra za obvladovanje bolnišničnih okužb) za polni delovni čas, je 200. Lahko je zaposlenih več SOBO, ki si delijo obvezo in delajo na področju preprečevanja OPZ del svojega delovnega časa. V SVZ z več kot 200 posteljami oziroma z manj kot 200 posteljami se potreba po zaposlenih SOBO določa proporcionalno (100 postelj – 1 SOBO za polovico delovnega časa).

Vsi zaposleni v SVZ naj bi dobili osnovno znanje s področja preprečevanja in obvladovanja OPZ in to izobraževanje naj bo uvrščeno v letni načrt in naj bo podprto s strani vodstva SVZ (7).

Za uspešno izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja OPZ mora imeti vsak SVZ izdelano in zapisano organizacijsko strukturo preprečevanja OPZ ter izdelana navodila za izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja OPZ, ki jih redno preverjajo in posodablajo.

V tem okviru deluje tudi Komisija za preprečevanje in obvladovanje OPZ. KOBO je sestavljena iz multidisciplinarnega tima in skrbi za spremljanje in izvajanje programa ter doseganje ciljev. KOBO naredi tudi letni načrt spremljanja OPZ v zavodu.

### **2.3. Epidemiološko spremljanje v SVZ**

Epidemiološko spremljanje v SVZ je sistematično zbiranje podatkov o pojavu in porazdelitvi okužb in dejavnikov, ki vplivajo na tveganje za pojav OPZ. VOB, ki se najpogosteje pojavljajo in se z njimi SVZ srečujejo, so:

- proti metilinu odporen *Staphylococcus aureus* – MRSA,
- proti vankomicinu odporen enterokok – VRE,
- enterobakterije, ki proizvajajo encime beta-laktamaze razširjenega spektra – ESBL,
- bakterije, odporne proti karbapenemom (CRB), in
- *C. difficile*.

KOBO naredi letni načrt spremljanja OPZ v zavodu. Spremljanje je lahko ročno ali v e-obliki. Rezultati se poročajo na MZ kot kazalnik kakovosti.

### **2.4. Izvajanje izolacijskih ukrepov v SVZ**

Zaposleni v SVZ izvajajo standardne zaščitne ukrepe s poudarkom na razkuževanju rok z namenom preprečevanja širjenja okužb pri stiku z vsakim uporabnikom, saj nam vsi nosilci VOB nikoli ne bodo znani, zato je vestno in zaščitno ravnanje pri vseh aktivnostih osnova preprečevanja prenosov mikrobov in okužb. Dodatni ukrepi (kontaktna izolacija, poostreni standardni zaščitni ukrepi) pa se izvajajo pri znanih nosilcih ter pri stiku s krvjo, telesnimi tekočinami in izločki uporabnika.

Standardni zaščitni ukrepi pri vseh uporabnikih zajemajo:

- higieno rok;
- uporabo osebne varovalne opreme;
- odstranjevanje in/ali razkuževanje kontaminiranih pripomočkov;
- čiščenje in razkuževanje uporabnikove okolice;
- ustrezno ravnanje z umazanim perilom;
- ustrezno ločevanje in odstranjevanje odpadkov;
- preprečevanje poškodb z ostrimi predmeti;
- prostorsko namestitev uporabnika;
- čiščenje in vzdrževanje higiene prostora (7).

Izsledki študij kažejo, da naj bi bilo kar od 35 do 50% stanovalcev DSO koloniziranih z VOB (11). Prenosi VOB višajo umrljivost in zdravstvene izdatke. CDC je zaradi pogostih prenosov VOB tudi v usposobljenih negovalnih ustanovah julija 2022 nekoliko spremenil priporočila in tako razširil POOSTRENE ZAŠČITNE UKREPE ter omejil UKREPE KONTAKTNE IZOLACIJE (8).

Najnovejše študije so namreč pokazale, da prenose VOB v DSO bolje omejimo, če se osredotočimo na visoko tvegane paciente ter visoko tvegane aktivnosti kot pa zgolj na status kolonizacije (21). V DSO je tako možno zmanjšati prenose VOB z osredotočanjem na visoko tvegane paciente s stalnimi katetri oz. kroničnimi ranami ter na določene tvegane aktivnosti.

Ukrepev kontaktne izolacije večina DSO ne izvaja učinkovito oz. jih težko implementira v vsakodnevno življenje stanovalca. Velik izziv predstavlja ravnovesje med potrebo po izolaciji oz. onemogočanje gibanja izven sobe ter kakovost življenja stanovalca. Večina DSO tudi nima dovolj finančnih zmožnosti aktivnega nadzora VOB. Pomembna je tudi razlika v stopnji izobraženosti glede VOB in postopkov za omejitev prenosov med osebjem bolnišnic in osebjem DSO (8).

## **2.5. Problematika spremljanja OPZ v SVZ**

Bolnišnično okolje in okolje v socialnem varstvu sta med seboj tesno povezana, saj je tudi v SVZ treba izvajati določene posege, in sicer: katetrizacija sečil, uporaba aspiratorja, oskrba rane ipd.

Na nastanek OPZ vplivajo različni dejavniki. Dejavniki tveganja pri uporabnikih v SVZ so:

- starost,
- trajanje bivanja v bolnišnici poveča možnost nastanka okužb,
- bivanje v intenzivni enoti poveča možnost okužbe zaradi invazivnih posegov,
- imunska oslabeledost in imunske spremembe kot posledica obolenja,
- različne kronične bolezni.

Starejši, ki prebivajo v socialnovarstvenih zavodih, so pogosto izpostavljeni različnim okužbam ali kolonizaciji s proti antibiotikom večkratno odpornimi sevi, predvsem, če gre za nepomične, inkontinentne osebe ter stanovalce s kroničnimi nevrološkimi boleznimi (9).

Kljub strokovnim priporočilom za izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom v socialnovarstvenih zavodih, izdanih v okviru NAKOB-a leta 2021, ki veljajo za vse SVZ, se zavodi srečujejo s problematiko pri izvajanju le-teh. Posebnosti, s katerimi se SVZ soočajo pri obvladovanju in preprečevanju bolnišničnih okužb, so:

- prostorska stiska pri zagotavljanju izolacijskih ukrepov: sobe uporabnikov so večposteljne in velikokrat brez sanitarij, zagotavljanje razdalje 1,5 m med posteljnimi enotami je sporno, ozki hodniki, ki jih je težko zračiti,
- odvzemi nadzornih kužnin uporabnikom pred sprejemom v SVZ in po dolgotrajni hospitalizaciji: veliko SVZ pred sprejemom ne zahteva odvzema nadzornih kužnin, težave pri plačilu nadzornih kužnin v domačem okolju,
- sistematično izobraževanje osebja s področja izvajanja programa OPZ: izobraževanja zaposlenih je treba izvajati v rednih časovnih razmikih v skladu z Načrtom izobraževanja s področja preprečevanja in obvladovanja OPZ v SVZ, ki ga pripravi KOBO,
- poučevanje uporabnikov o pomenu razkuževanja rok: uporabnike, ki lahko sami skrbijo zase, poučimo o higieni in pomenu razkuževanja rok. Prav tako svojce in druge obiskovalce poučimo o ustrezni higieni in svetujemo, kako naj ravnajo v določenih primerih,
- dosledno izvajanje in uporaba osebne varovalne opreme,
- zavod nima imenovane KOBO,
- v delovanje KOBO v zavodu ni vključen ZOBO,
- primerno izobražena sestra na delovnem mestu SOBO; pridobljena specialna znanja iz okužb, povezanih z zdravstvom,
- kolonizirani uporabniki, kjer je prisotna demenca, ali uporabniki z motnjo v duševnem razvoju.

Z večkratno odpornimi mikroorganizmi okuženega uporabnika z diagnozo demenca ali motnjo v duševnem razvoju ni lahko osamiti, saj le-ta težko zapusti sobo, ki jo je pred tem že sprejel kot svojo domačo. Z ustreznimi postopki je treba preprečiti prenos okužbe med ostale uporabnike, zato je pomembno, da zdravstveno osebje, svojci in drugi uporabniki dosledno upoštevajo vsa priporočila glede obvladovanja in preprečevanja okužb (10).

Komisija za obvladovanje bolnišničnih okužb – KOBO obravnava vsak primer koloniziranega uporabnika posebej ter se odloča o izolacijskih ukrepih na podlagi poznavanja njegovega razumevanja in upoštevanja ukrepov v skladu z izhodišči programa za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb (7). Zavedati se moramo, da je to njihov dom, zato ukrepe prilagodimo

posamezniku in mu omogočimo gibanje izven sobe, če si to želi. Prav tako kolonizacija z VOB ne more biti ovira za sprejem uporabnika v SVZ, ampak lahko s poznavanjem prisotnosti VOB pri uporabniku načrtujemo pravilno namestitve v SVZ.

### **2.6. Predpisovanje antibiotične terapije v paliativni oskrbi**

Mnoge prospektivne študije so pokazale, da je več kot polovica antibiotikov predpisanih po nepotrebnem. Zlasti to velja za infekcije sečil, kjer so antibiotiki predpisani pri asimptomatskih bakteriurijah (11).

Treba se je osredotočiti tudi na uporabo antibiotikov v zadnjih dneh oz. tednih življenja oskrbovanca, ko je v ospredju skrb za udobje. 40 % prejema antibiotično terapijo v zadnjih 14. dneh življenja, pogosto brez jasnih znakov infekcije (12).

V prospektivni kohortni študiji 323 oseb z napredovalo demenco iz DSO so ugotavljali, da je le 44 % predpisov antibiotične terapije zadostilo minimalnim kriterijem za predpis antibiotične terapije. V tej skupini so ugotavljali tudi visoko stopnjo (67 %) kolonizacije z VOB (12). Primerjali so stopnjo udobja pacientov z antibiotično terapijo ali brez nje. Čeprav je bilo preživetje pacientov z antibiotično terapijo daljše, je bila stopnja udobja, zlasti pri pacientih, ki so prejeli parenteralno terapijo, pomembno nižja. Študija ni pokazala nobene prednosti parenteralne antibiotične terapije v primerjavi s per os terapijo.

Najkasneje ob sprejemu v DSO je treba določiti cilje in želje glede zdravljenja zlasti glede podaljševanja življenja na račun zmanjšanja udobja v zadnjih tednih. Tako bi lahko pomembno zmanjšali nenujno uporabo antibiotične terapije pri pacientih, ki jim je udobje na prvem mestu, in tako zvišali udobje in zmanjšali delež VOB v tej skupini pacientov



### 3. ZAKLJUČEK

Usmerjeno delovanje na področju obvladovanja in preprečevanja bolnišničnih okužb v SVZ je danes nujnost. Pravica do kakovostne in varne zdravstvene oskrbe je ena izmed osnovnih pacientovih pravic. Za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravstvene obravnave se uporabljajo različni pristopi, metode in orodja. Higienški standardi v SZV se v ničemer ne razlikujejo od higienskih standardov ostalih zdravstvenih ustanov. Postopki za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb morajo biti sestavni del vsakodnevnih opravil, ne da bi uporabniki to sploh opazili.

Epidemiološko spremljanje je ključni del vsakega programa za obvladovanje bolnišničnih okužb, saj omogoča poznavanje izhodiščne pogostosti le-teh in zgodnje odkrivanje koloniziranih stanovalcev. Prav zgodnje odkrivanje pa je eden izmed ključnih ukrepov, ki ga izvajamo s pomočjo odvzema kužnin. Izvidi brisov so naš glavni in najpomembnejši pokazatelj dejanskega stanja.

Z znanjem in s preventivnimi ukrepi ter z izvajanjem ukrepov za zmanjšanje tveganja za prenos okužb bomo zaščitili sebe in druge. Dosledno izvajanje preventivnih ukrepov za zmanjšanje tveganja prenosa okužb, ki so v skladu s strokovnimi navodili, predstavlja pomemben element kakovosti na področju preprečevanja bolnišničnih okužb.

### LITERATURA

1. World Health Organisation, 2014. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance, p19. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf) [23. 10. 2021]
2. Skupnost socialnih zavodov Slovenije: <https://www.ssz-slo.si/splosno-o-domovih-in-posebnih-zavodih/> [24. 10. 2021].
3. Uradni list: Uredba o programih storitev obveznega zdravstvenega zavarovanja, zmogljivostih, potrebnih za njegovo izvajanje, in obsegu sredstev za leto 2023 št.8/2023, stran 319. Vsebina Uradnega lista [(Uradni list (uradni-list.si))
4. Uradni list: Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju št. 9/1992 <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/1992-01-0459?sop=1992-01-0459> [24. 10. 2021].
5. Uradni list: Zakon o nalezljivih boleznih (2006), št. 33/2006.(7. 3. 2006). <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina?urlid=200633&stevilka=1348>.
6. Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb št. 74/1999 <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/1999-01-3597?sop=1999-01-3597>
7. Tomič, V., Smolinger Galun, M., Bolčević, S., Vipavec Mahmutovič, A., Kotnik Kevorkijan, B., Novak, M., et al. (2021). Strokovna priporočila za izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja okužb povezanih z zdravstvom v socialnovarstvenih zavodih, Ljubljana: Ministrstvo za zdravje

8. CDC 2022. Implementation of Personal Protective Equipment (PPE) Use in Nursing Homes to Prevent Spread of Multidrug-resistant Organisms (MDROs). Dostopno na: <https://www.cdc.gov/hai/containment/PPE-Nursing-Homes.html>
9. Dragaš AZ. Higiena in obvladovanje okužb. Ljubljana 2004. ZRC SAZU:16–17.
10. Bolčević, S., (2021). Etično pravni vidik izolacijskih ukrepov v domovih za starejše: magistrsko delo. Kranj: Nova univerza, Fakulteta za državne in evropske študije, p. 22-28.
11. Katz MJ, Roghmann MC. Healthcare-Associated Infections in the Elderly: What s New. *Curr Opin Infect Dis.*2016 August;29(4) 388–93
12. Mitchell SL, Shaffer ML, Loeb MB, et al. Infection Management and Multidrug-Resistant Organisms in Nursing Home Residents With Advanced Dementia. *JAMA Intern Med.* 2014;02131(10):1–8. A prospective cohort study evaluating antimicrobial prescription in nursing home patients with dementia showed high antibiotic use which rarely met the minimum clinical criteria for infection. The paper highlights the need to clarify patient care goals at the end of life.
13. Balkovec, I., 2006. Obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb v psihiatričnih bolnišnicah. In: Čuk, V., et al. eds. Obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb v psihiatričnih bolnišnicah: zbornik prispevkov. Strokovno srečanje Sekcije medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v psihiatriji, Psihiatrična klinika Ljubljana, 20. april 2006. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije – Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v psihiatriji , pp. 33–44.
14. Bolčević, S., Gorup, L., Jakac, S., Kobal Straus, K., Kranjc, M., et al. (2021). Kakovost zdravstvene obravnave v socialnovarstvenih zavodih - Priročnik, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Ljubljana.
15. Erdem, H., Puca, E., Ruch, Y., Santos, L., Ghanem-Zoubi, N., Argemi, X., et al., 2019. Portraying infective endocarditis: results of multinational ID-IRI study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38, p. 1756.
16. Gračner, M., 2014. Higijenski ukrepi pri obvladovanju večkratno odpornih bakterij v bolnišnicah. In: V. Jagodic Bašič, et al., eds. Večkratno odporne bakterije – aktualni problem: zbornik predavanj. 22. Strokovni seminar, Rogaška Slatina 21. Marec 2014. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov na internistično infektološkem področju, pp. 15–19.
17. Kwon, J., H. & Powderly, W., G., 2021. The Post-Antibiotic Era is Here. *Science*, 373(6554), p. 471.
18. Magiorakos, A., P., Srinivasan, A., Carey, R., B., Carmeli, Y., Falagas, M., E., Giske, C., G., et al., 2012. Multi-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), pp. 2682–81.
19. Pantosti, A. & Venditti, M., 2009. What is MRSA. *European Respiratory Journal* 34(5), pp. 1190–1196.
20. Rupnik, M, Sočan M., Kotnik Kevorkijan, B., Lejko-Zupanc, T., 2013. Clostridium difficile in okužbe povezane z zdravstvom. *Medicinski razgledi*, 52(Suppl 6), pp. 259-264.
21. Mody L, Krein SL, Saint SL et al. A Targed Infection Prevention Intervention in Nursing Home Residents With Indwelling Devices *JAMA Intern Med.*2015;48109(5):1–10

# EPIDEMIOLOGIJA BAKTERIEMIJ, POVZROČENIH Z VEČKRATNO ODPORNIMI PO GRAMU NEGATIVNIMI BAKTERIJAMI V ENOTI ZA INTENZIVNO TERAPIJO OTROK

## EPIDEMIOLOGY OF BACTEREMIAS CAUSED BY MULTIDRUG-RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN THE PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

Sibila Unuk, Andreja Štelcar, Maja Bombek Ihan

### IZVLEČEK

Okužbe, ki jih povzročajo večkratno odporni gramnegativni mikroorganizmi, so resen terapevtski in klinični problem. Vse pogosteje se pojavljajo v vseh starostnih obdobjih tako v domačem okolju kot v bolnišnicah.

Cilj raziskave je bil oceniti pojavnost in klinični izhod bakteriemij, povzročenih z enterobakterijami, ki izločajo  $\beta$ -laktamaze z razširjenim spektrom (ESBL), in ostalimi večkratno odpornimi gramnegativnimi mikroorganizmi, v pediatrični enoti intenzivne terapije v UKC Maribor v obdobju od leta 2018 do 2022.

**Ključne besede:** *gramnegativna bakteriemija, večkratno odporni mikroorganizmi, pediatrična enota intenzivne terapije.*

### ABSTRACT

Infections caused by multidrug-resistant Gram-negative organisms are serious therapeutic and clinical problem. They are increasingly common in all ages, both in the community and hospitals settings.

The aim of the study was to evaluate the incidence and clinical outcomes of bacteremia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing (ESBL) Enterobacteriaceae and other multidrug-resistant Gram-negative bacteria in the pediatric intensive care unit at the University Medical Centre Maribor in the period from 2018 to 2022.

**Key words:** *Gram-negative bacteremia, multidrug-resistant microorganisms, pediatric intensive care unit.*

## UVOD

Okužbe so pri otrocih, hospitaliziranih v pediatričnih enotah intenzivne terapije (PEIT), kjer se zdravijo vsi kritično bolni ali življenjsko ogroženi bolniki in otroci po težjih kirurških posegih, pomemben problem. Pridobljene so v domačem okolju ali v bolnišnici (nozokomialne okužbe). Najtežja oblika okužbe je sepsa, ki lahko povzroči odpoved številnih organov. V razvitem svetu je sepsa razlog za sprejem v PEIT pri 25 % hospitaliziranih otrok, medtem ko je incidenca bolnišničnih okužb v PEIT 6 do 8 % (1,2). Pogostost bolnišničnih okužb se med posameznimi PEIT razlikuje, odvisna je od vrste enote intenzivne terapije (EIT) (multidisciplinarna, neonatalna, kirurška, kardiološka) kot tudi od nacionalnega dohodka posamezne države, višja je v državah z omejenimi sredstvi.

Tveganje za bolnišnične okužbe je odvisno od značilnosti gostitelja, tj. bolnika in njegovih spremljajočih boleznih ali stanj (npr. nedonošenost), in od števila invazivnih posegov, prisotnosti medicinskih pripomočkov (endotrahealni tubus, centralni venski kateter, urinski kateter idr.) ter upoštevanja načel asepse, trajanja bivanja v EIT in preudarnega predpisovanja protimikrobnih zdravil. Ocenjeno je, da je kar tretjini pediatričnih bolnikov v EIT predpisana neustrezna protimikrobna terapija (3).

Najpogostejše bolnišnične okužbe v PEIT so primarne bakteriemije (20–30 % vseh okužb), okužbe spodnjih dihal (20–35 %) in okužbe sečil (15–20 %) (2). Najpogosteje je izvor okužbe otrokova endogena flora dihal, prebavil ali kože. Bolnišnične pljučnice se večinoma pojavljajo pri mehansko predihavanih otrocih. Primarne bakteriemije so običajno posledica uporabe centralnih venskih katetrov (CVK), ob tem povečata tveganje popolna parenteralna prehrana in femoralno mesto CVK. Okužbe sečil se večinoma pojavijo po kateterizaciji sečnega mehurja in lahko vodijo do sekundarne bakteriemije.

V prevalenčni raziskavi, opravljeni v ZDA, so analizirali podatke o bolnišničnih okužbah v 61 PEIT. Ugotovljeno je bilo, da se pojavljajo v 6 % hospitaliziranih, najpogostejše so bile primarne bakteriemije (28 %), sledile so pljučnice (21 %) in okužbe sečil (15 %). Okužbe so bile v večini povezane z uporabo invazivnega pripomočka. O primarnih bakteriemijah in okužbah kirurške rane so pogosteje poročali pri dojenčkih, mlajših od dveh mesecev, v primerjavi s starejšimi otroki. O okužbah sečil so pogosteje poročali pri otrocih, starejših od 5 let, v primerjavi z mlajšimi otroki. Najpogostejši izolati hemokultur so bili koagulazno negativni stafilokoki (38 %), sledili so gramnegativni bacili (25 %). Najpogostejši dokazan povzročitelj pljučnice je bil *Pseudomonas aeruginosa* (22 %), *Escherichia coli* (19 %) pa okužb sečil (4).

Gramnegativni mikroorganizmi so odgovorni za velik delež bolnišničnih okužb pri odraslih in otrocih. Vzorec občutljivosti gramnegativnih bakterij za antibiotike se v zadnjih letih spreminja. Vse pogosteje je prisotna

odpornost proti cefalosporinom, ki so bili do nedavnega zdravilo izbora za zdravljenje gramnegativnih okužb. To je vsaj deloma posledica selekcijskega pritiska zaradi prekomerne uporabe antibiotikov širokega spektra. Že sredi osemdesetih let prejšnjega stoletja so se pojavile gramnegativne bakterije, zlasti Enterobacteriaceae, kot sta *Escherichia coli* in *Klebsiella* spp., ki izločajo  $\beta$ -laktamaze z razširjenim spektrom delovanja.  $\beta$ -laktamaze z razširjenim spektrom (angl. *extended-spectrum  $\beta$ -lactamase*, ESBL), ki jih izločajo ti mikroorganizmi, lahko hidrolizirajo  $\beta$ -laktamski obroč več skupin antibiotikov. Zaradi tega so številni antibiotiki, vključno s penicilini cefalosporini in monobaktami, neučinkoviti pri zdravljenju okužb, ki jih povzročajo ti mikroorganizmi (5). Poleg tega so bakterije, ki proizvajajo ESBL, po navadi odporne tudi na druge razrede antibiotikov (aminoglikozidi, kinoloni), kar zelo omejuje terapevtske možnosti (6).

Več študij, večinoma pri odraslih bolnikih, je ugotovilo, da so okužbe z mikroorganizmi, ki proizvajajo ESBL, povezane z večjo neuspešnostjo zdravljenja, večjo smrtnostjo, daljšim bivanjem v bolnišnici in z višjimi stroški zdravstvene oskrbe (7, 8).

Kolonizacija z enterobakterijami, ki proizvajajo ESBL (ESBL-E), podaljšano bivanje v bolnišnici, hospitalizacija v EIT, bivanje v domovih za starejše, nedavna izpostavljenost antibiotikom (zlasti cefalosporinom tretje generacije), prisotnost invazivnih pripomočkov (CVK, urinski kateter), ciroza jeter, moški spol so nekateri od dejavnikov tveganja za okužbo z mikroorganizmi, ki proizvajajo ESBL pri odraslih (9–12). Pediatrični dejavniki tveganja še niso jasno opredeljeni. V raziskavi, opravljeni na Tajskem, je bilo ugotovljeno, da je bila pogostost bakteriemij z ESBL-E večja med otroki s kroničnimi boleznimi, zlasti hematološkimi malignomi, kot med bolniki brez osnovne bolezni. Statistično pomembnih razlik ni bilo opaziti pri predhodni uporabi kateregakoli antibiotika, vključno s cefalosporini, nevtropeniji ali s prisotnostjo CVK. Umrljivost v skupini otrok z bakteriemijo, povzročeno z ESBL-E, je bila bistveno večja kot v skupini brez ESBL (38,9 % proti 13,3 %) (13).

V sorodnih študijah, kjer so analizirali bakteriemije z ESBL-E pri otrocih, pa so kot dejavniki tveganja navedeni uporaba antibiotikov, zlasti cefalosporinov tretje generacije, okužba s *Klebsiella* spp. v preteklosti, prisotnost CVK, predhodna hospitalizacija, sprejem v EIT v zadnjih 30 dneh, mehanska ventilacija in ženski spol (14, 15).

Resen problem pri zdravljenju okužb v PEIT predstavljajo tudi okužbe, povzročene z enterobakterijami, ki so odporne proti karbapenemom (angl.: carbapenem resistant Enterobacteriaceae, CRE) in izločajo karbapenemaze (angl.: carbapenememase producing Enterobacteriaceae, CPE) ter sevi *Pseudomonas aeruginosa* in *Acintrobacter* spp., ki tvorijo karbapenemaze, saj je za zdravljenje teh okužb izbor antibiotikov zelo omejen. Podatkov o prevalenci

okužb, povzročenih s CRE in ostalimi večkratno odpornimi gramnegativnimi mikroroganizmi pri otrocih, je malo. Izsledke italijanske študije, opravljene v terciarni pediatrični bolnišnici, je pokazal, da je bila v 3,5 % invazivnih okužb, povzročenih z enterobakterijami, izolirana CPE (16).

Objavljene študije v zadnjem desetletju poročajo, da se je pogostost okužb z bakterijami, odpornimi proti karbapenemom pri otrocih, v Združenih državah Amerike povečala z 0 % v letih 1999 in 2000 na 0,47 % v letih 2010 in 2011 med izolati Enterobacterales, z 9,4 % leta 1999 na 20 % leta 2012 med izolati *P. aeruginosa* in z 0,6 % leta 1999 na 6,1 % leta 2012 med izolati *A. baumannii* (17). Italijanska nacionalna raziskava, v katero so bili vključeni centri pediatrične hematologije in onkologije, pa je v dveletnem obdobju opazovanja od leta 2012 do 2013 poročala o trikratnem povečanju deleža kolonizacije in štirikratnem povečanje števila epizod okužb krvnega obtoka, ki jih je povzročila CPE, pri čemer je bila umrljivost 14 % (18).

Namen naše raziskave je bil ugotoviti pogostost in izhod bakteriemij, ki jih povzročajo večkratno odporne gramnegativne bakterije pri otrocih, hospitaliziranih v PEIT.

## **METODE**

Na podlagi elektronsko dostopnih podatkov Enote za pediatrično intenzivno nego in terapijo (EPIT) Klinike za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor smo pregledali medicinsko dokumentacijo bolnikov, mlajših od 19 let, ki so bili zaradi mikrobiološko potrjene sepse hospitalizirani v obdobju od 1. 1. 2018 do 31. 12. 2022, in dodatno analizirali gramnegativne bakteriemije.

V EPIT UKC Maribor so hospitalizirani vsi kritično bolni otroci, od nedonošenčkov do bolnikov, mlajših od 19 let, ne glede na vzrok bolezenskega stanja, vključno z otroki po težjih kirurških posegih. Enota ima 21 postelj, 11 mest je namenjenih za intenzivno terapijo, 10 postelj pa za intenzivno nego. V EPIT se zdravijo otroci iz severovzhodne Slovenije in otroci iz drugih krajev Slovenije, saj je enota vključena v nacionalne transporte kritično bolnih otrok.

V raziskavi smo analizirali pogostost gramnegativnih bakteriemij v petletnem obdobju po povzročiteljih in pojavnost seps, povzročenih v večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami. Demografske značilnosti so bile zbrane iz baze računalniških podatkov, vključno s spolom in starostjo ob sprejemu v EIT, ob tem smo beležili tudi predhoden predpis antibiotikov, dolžino bolnišnične obravnave in izid zdravljenja.

Vse hemokulture (HK), kjer so bile izolirane gramnegativne bakterije, smo obravnavali kot klinično pomembno bakteriemijo. Kot primer smo upoštevali

le prvi vzorec HK, če je bila ista bakterija izolirana tudi v kontrolnih HK. Otroke, ki so imeli v času hospitalizacije v časovnem intervalu več kot eno pozitivno HK, vendar z drugim povzročiteljem, smo obravnavali kot posamezen primer.

## REZULTATI

V petletnem obdobju od leta 2018 do leta 2022 je bilo EPIT v UKC Maribor v povprečju na leto hospitaliziranih 227 otrok, mlajših od 19 let. Novorojenčki so predstavljali 47,7 % vseh bolnikov (541/1133). V tabeli 1 je prikazano število otrok po starostnih skupinah in letih.

*Tabela 1. Število otrok zdravljenih v Enoti za pediatrično intenzivno nego in terapijo UKC Maribor po starostnih skupinah od leta 2018 do 2022.*

| <b>Leto</b> | <b>Starost otrok do 28 dni</b> | <b>Starost otrok od 28 dni-18 let</b> | <b>Skupaj</b> |
|-------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------|
| 2018        | 126                            | 131                                   | 257           |
| 2019        | 121                            | 141                                   | 262           |
| 2020        | 91                             | 89                                    | 180           |
| 2021        | 102                            | 107                                   | 209           |
| 2022        | 101                            | 124                                   | 225           |

V obdobju od leta 2018 do 2022 je bilo 109 mikrobiološko dokazanih epizod bakteriemij, od tega je bilo 38 (34,8 %) gramnegativnih. Na posamezno leto je bilo od 17 do 26 epizod bakteriemij oz. v povprečju 22 bakteriemij na leto. V tabeli 2 je prikazano število epizod po letih. Najpogostejši povzročitelji bakteriemije so bili koagulazno negativni stafilokoki (50,4 %), *E. coli* (11,7 %) in *Klebsiella* spp. (10,8 %) (tabela 3).

*Tabela 2. Število epizod grampozitivnih in gramnegativnih bakteriemij po letih.*

| <b>Leto</b> | <b>Po Gramu pozitivna bakteriemija</b> | <b>Po Gramu negativna bakteriemija</b> | <b>Skupno</b> |
|-------------|--|--|---------------|
| 2018        | 15                                     | 4                                      | 19/257        |
| 2019        | 23                                     | 3                                      | 26/262        |
| 2020        | 13                                     | 8                                      | 21/180        |
| 2021        | 8                                      | 9                                      | 17/209        |
| 2022        | 12                                     | 14                                     | 26/225        |
| Skupaj      | 71                                     | 38                                     | 109/1133      |

Tabela 3. Povzročitelji bakteriemij v petletnem obdobju od leta 2018 do 2022.

| Po Gramu pozitivna bakteriemija |             | Po Gramu negativna bakteriemija |                        |
|---------------------------------|-------------|---------------------------------|------------------------|
| Izolirana bakterija             | Število (%) | Izolirana bakterija             | Število (%)            |
| KNS <sup>1</sup>                | 56 (50,4)   | <i>Escherichia coli</i>         | 13 (11,7)              |
| <i>Enterococcus faecalis</i>    | 5 (4,5)     | <i>Klebsiella</i> spp.          | 12 (10,8)              |
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | 3 (2,7)     | <i>Serratia marcescens</i>      | 4 (3,6)                |
| <i>Bacillus cereus</i>          | 2 (1,8)     | <i>Acinetobacter</i> spp.       | 3 (2,7)                |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>   | 1 (0,9)     | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | 3 (2,7)                |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1 (0,9)     | <i>Citrobacter</i> spp.         | 2 (1,8)                |
| <i>Streptococcus mitis</i>      | 1 (0,9)     | <i>Enterobacter</i> spp.        | 2 (1,8)                |
| <i>Parvimonas micra</i>         | 1 (0,9)     | <i>Haemophilus influenzae</i>   | 1 (0,9)                |
| <i>Enterococcus faecium</i>     | 1 (0,9)     | /                               | /                      |
| Skupno                          | 71 (63,9)   |                                 | 40 <sup>2</sup> (36,0) |

<sup>1</sup> KNS – koagulazno negativni stafilokoki

<sup>2</sup> Opomba: dve gramnegativni sepsi sta bili polimikrobni (izolirani dve različni gramnegativni bakteriji).

V skupini otrok z gramnegativno bakteriemijo so prevladovali dečki (24/38 oz. 63,1 %), deklic je bilo 14/38 (36,9 %). Večina otrok je bila nedonošenčkov (31/38 oz. 81,5 %), tudi med njimi so prevladovali dečki (19/31 oz. 61,2 %), deklic je bilo 12/31 (38,8 %).

V skupini nedonošenčkov z gramnegativno sepso je bila mediana gestacijska starost ob rojstvu, ko so tudi bili sprejeti v EPIT, 28 tednov (razpon od 22–35 tednov, IQR 26–30). Preostalih sedem otrok je bili ob sprejemu v bolnišnico starih od 12 dni do 15 let.

Najpogosteje so bili otroci sprejeti v EPIT neposredno iz porodnišnice (30/38 oz. 78,9 %), od doma je bilo sprejetih pet otrok (13,1 %), trije (8 %) so bili premeščeni iz drugih oddelkov v Sloveniji.

Trajanje hospitalizacije vseh otrok z gramnegativno sepso je bilo 67 dni (IQR 36–96 dni), trajanje hospitalizacije do pozitivne HK pa 13 dni (IQR 6–25 dni). Povprečna starost nedonošenčkov ob pojavu gramnegativne sepse je bila 20,6 dneva (razpon od 1–90 dni). Trajanje hospitalizacije pri nedonošenčkih je bilo 79 dni (IQR 44–111 dni).



Od 38 bolnikov je imelo 30 (78,9 %) otrok že cikel antibiotične terapije pred gramnegativno sepsjo. Od tega večina (76,6 % oz. 23/30) enkrat, pet otrok (16,6 %) dvakrat in po en otrok (3,3 %) tri- oz. štirikrat.

Od vseh otrok s sepsjo so trije (7,9 %) umrli, šest (15,7 %) je bilo premeščenih v drugo bolnišnico in 29 otrok (76,3 %) je bilo odpuščenih v domačo oskrbo. Vsi trije umrli otroci so bili nedonošenčki, eden rojen z gestacijsko starostjo 23 tednov in dva v 31. tednu, od tega je imel en otrok polimikrobno sepsjo, drug pa trisomijo 13. V skupini nedonošenčkov je umrlo 9,6 % otrok (3/31), sicer so bili v 16,1 % (5/31) premeščeni v UKC Ljubljana za nadaljnjo obravnavo ter v 74,1 % (23/31) odpuščeni v domačo oskrbo. Razlika ni statistično pomembna.

Med otroki z gramnegativno sepsjo je imelo izolirano večkratno odporno bakterijo pet otrok (13,1 %), najpogosteje je bila izolirana ESBL-E (tabela 4). Vseh pet otrok je bilo nedonošenčkov, njihova mediana gestacijska starost ob rojstvu je bila 30 tednov (od 24–30 tednov), vsi so bili intubirani in so imeli CVK. Umrli je en otrok (20 %), ostali štirje (80 %) so bili odpuščeni domov. Mediano trajanje hospitalizacije v tej skupini je bilo 82 dni (IQR 33,5–102 dni). Med obolelimi otroki je imel en otrok dvakrat gramnegativno sepsjo, do sepse je prišlo v časovnem razmaku en mesec, izolirani sta bili različni bakteriji. V tabeli 5 je prikaz otrok z gramnegativno sepsjo z večkratno odporno bakterijo.

*Tabela 4. Večkratno odporne gramnegativne bakterije, izolirane v hemokulturi otrok, hospitaliziranih v EPIT od leta 2018 do 2022.*

| <b>Povzročitelj</b>           | <b>Število gramnegativnih seps</b> | <b>Število epizod okužb z VOB</b> |
|-------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3                                  | 1x CRPs-CP <sup>1</sup>           |
| <i>E. coli</i>                | 13                                 | 1x ESBL                           |
| <i>Klebsiella spp.</i>        | 12                                 | 2x ESBL                           |
| <i>Citrobacter spp.</i>       | 2                                  | 1x CRE-CPE <sup>2</sup>           |

<sup>1</sup>CRPs-CP – proti karbapenemom odporni *P. aeruginosa* (izvor kratice CRPs: »carbapenem resistant *P. aeruginosa*« – angl.), ki tvori karbapenemazo (izvor kratice CP: »carbapenemase producing« – angl.)

<sup>2</sup>CRE-CPE – enterobakterije, ki tvorijo karbapenemaze (izvor kratice CPE: »carbapenememase producing Enterobacteriaceae« – angl.) in so odporne proti karbapenemom (izvor kratice CRE – »carbapenem resistant Enterobacteriaceae« – angl.)

Tabela 5. Prikaz otrok, hospitaliziranih v EPIT od leta 2018 do 2022, ki so imeli v hemokulturi izolirano večkratno odporno gramnegativno bakterijo.

| ↑  | Kratice imena (spol: M-moški, Ž-ženski) |   |                                   |                                   |                              |
|--|---|---|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
|  | BSR (M)                                 | BN (M)                                  | OT (M)                            | BN (M)                            | MN (M)                       |
| Leto hospitalizacije   | 2020                                    | 2020                                    | 2020                              | 2020                              | 2021                         |
| Gestacijska starost (tedni)                                    | 31                                      | 30                                      | 28                                | 30                                | 24                           |
| Starost ob sepsi (dnevi)                                       | 13                                      | 10                                      | 19                                | 40                                | 1                            |
| Število ciklov antibiotične terapije pred gramnegativno sepsjo | 1                                       | 1                                       | 1                                 | 2                                 | 0                            |
| Trajanje hospitalizacije                                       | 12                                      | 82                                      | 50                                | 82                                | 123                          |
| Izhod bolezni  | umrl                                    | odpuščen domov                          | odpuščen domov                    | odpuščen domov                    | odpuščen domov               |
| Izolirana bakterija  | <i>Citrobacter farmeri</i> - CRE-CPE    | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - CRPs.CP | <i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL | <i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL | <i>Escherichia coli</i> ESBL |

## RAZPRAVA

Gramnegativne bakteriemije so pomemben vzrok hudih in življenje ogrožajočih okužb pri otrocih in odraslih, najpogosteje jih povzročata *Escherichia coli* in *Klebsiella* spp.

Odpornost proti protimikrobnim zdravilom pri gramnegativnih mikroorganizmih na svetovni ravni narašča hitreje kot odpornost proti grampozitivnim bakterijam. Novih učinkovitih antibiotikov proti gramnegativnim bakterijam ni na voljo, zato zdravljenje teh okužb predstavlja velik problem (19). V zadnjem desetletju se je predvsem povečala razširjenost mikroorganizmov, ki proizvajajo ESBL. Po podatkih SKOPUZ je v Sloveniji v letu 2017 od vseh izolatov *E. coli* iz vseh kliničnih vzorcev 8,2 % proizvajalo

ESBL, med vsemi izolati *K. pneumoniae* je bil delež z ESBL višji (14,2 %) (20). Po zadnjih podatkih ECDC za leto 2021 je bil odstotek *E. coli* in *K. pneumoniae*, ki sta odporni na cefalosporine tretje generacije v Sloveniji, 9,2 % oz. 21,7 %. V Evropi je bila sicer odpornost *E. coli* na cefalosporine tretje generacije od 6,2 % v Danski, do 37,3 % v Bolgariji, in *K. pneumoniae* od 3,4 % na Islandiji, do 81,4 % v Bolgariji (21).

Podatki o pojavnosti bakteriemij z mikroorganizmi, ki proizvajajo ESBL pri otrocih, se razlikujejo po posameznih EIT in glede na geografsko lokacijo. O visoki prevalenci poročajo v državah v razvoju. V Indiji je ocenjeno, da se giblje od 23 do 86 %, ob tem *Klebsiella* spp. pogosteje proizvaja ESBL kot *E. coli* (22).

V naši preiskovani skupini bolnikov je imelo 34,8 % otrok v HK izolirano po Gramu negativno bakterijo. Najpogosteje sta bili identificirani *E. coli* (32,5 % oz. 13/40) in *Klebsiella* spp. (30 % oz. 12/40). Občutljivostni profil je bil podoben slovenskim podatkom iz leta 2017, saj je *E. coli* v 7,6 % (1/13) proizvajala ESBL, medtem ko *Klebsiella* spp. v 16,6 % (2/12).

Večina otrok (82 %), vključenih v raziskavo, je bila nedonošenčkov, kar tudi pojasni, da so bili v HK najpogosteje izolirani koagulazno negativni stafilokoki (50,4 %), ki so najpogostejši povzročitelji pozne neonatalne sepse, sledile so po Gramu negativne bakterije (36,0 %). Po podatkih iz literature gramnegativna sepse predstavlja 20–30 % poznih neonatalnih seps (23).

Povprečna starost nedonošenčkov ob pojavu gramnegativne sepse je bila 20,6 dneva, kar ustreza podatkom iz literature, kjer je največja pojavnost kasne neonatalne sepse med 10. in 22. dnevem življenja (24).

Okužbe z večkratno odpornimi gramnegativnimi mikroorganizmi povzročijo večje stroške zdravstvene oskrbe, predvsem zaradi daljše hospitalizacije obolelih otrok. Kot kazalnik resnosti okužbe so v raziskavah po navadi uporabili dolžino bivanja v bolnišnici in preživetje do odpusta. V retrospektivni raziskavi, opravljeni v ZDA, so ugotovili, da je bila srednja dolžina bivanja v PEIT pri otrocih, ki so se okužili z organizmi, ki proizvajajo ESBL, 25 dni v primerjavi z 12 dnevi pri bolnikih, ki so se okužili z organizmi, ki ne proizvajajo ESBL. Srednja dolžina celokupnega bivanja v bolnišnici pri obolelih otrocih, okuženih z organizmi, ki proizvajajo ESBL, je bila 56 dni v primerjavi s 25 dnevi pri bolnikih, okuženimi z organizmi, ki ne proizvajajo ESBL (25).

Trajanje hospitalizacije vseh otrok z gramnegativno sepso v naši raziskavi je bilo 67 dni. Nedonošenčki so bili hospitalizirani 79 dni, otroci, ki so imeli sepso, povzročeno z večkratno odporno bakterijo, pa 82 dni.

V večini literature, ki je iskala povezavo med okužbami, povzročenimi z organizmi, ki proizvajajo ESBL, in kliničnimi izidi, je bila posebej ocenjena umrljivost. Sistematični pregled in metaanaliza raziskav, objavljenih na PubMed

in EMBASE, ki so poročale o pojavnosti in izhodu bakteriemij, povzročenih z enterobakterijami, ki proizvajajo ESBL, pri bolnikih, starih manj kot 19 let, je ugotovila, da je bila smrtnost novorojenčkov 36 %, kar je signifikantno več kot pri sepsah, ki niso povzročene z večkratno odporno bakterijo (18 %,  $P=0.01$ ) (26).

V preiskovani skupini bolnikov je bila celokupna smrtnost 7,9 %, vsi umrli otroci so bili nedonošenčki. Od otrok s sepsa, povzročeno z večkratno odporno po Gramu negativno bakterijo, je umrl eden (20 % umrljivost). Glede na majhno število bolnikov ne moremo govoriti o statistično pomembni razliki.

## ZAKLJUČEK

Izsledki naše raziskave so, da je bilo med 109 mikrobiološko potrjenimi sepsami pri otrocih, hospitaliziranih v EPIT v UKC Maribor v petletnem obdobju, pet (4,5 %) povzročenih z večkratno odpornimi gramnegativnimi bakterijami. Poznavanje lokalne razširjenosti večkratno odpornih gramnegativnih organizmov in z njimi povezanih dejavnikov tveganja je pomembno za optimizacijo zdravljenja kritično bolnih otrok, ki so še posebej ranljiva populacija bolnikov. Glede na nizko pojavnost bakteriemij, povzročenih z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami, zaenkrat ni potrebe po spremembi priporočil za izkustveno antibiotično terapijo sepse v PEIT v UKC Maribor.

Raziskava ima nekaj omejitev, med drugim retrospektivno zasnovano, kjer ni bila vključena analiza dejavnikov tveganja za okužbo z večkratno odporno bakterijo, in majhen vzorec bolnikov.

## LITERATURA

1. Dorofaeff T, Mohseni-Bod H, Cox PN. Infections in the PICU. *Textbook of Clinical Pediatrics*. 2012;2537–63.
2. Lodha R, Natchu UC, Nanda M, Kabra SK. Nosocomial infections in pediatric intensive care units. *Indian J Pediatr*. 2001;68(11):1063–70.
3. Chiotos K, Blumenthal J, Boguniewicz J, Palazzi DL, Stalets EL, Rubens JH et al. Antibiotic indications and appropriateness in the pediatric intensive care unit: a 10-center point prevalence study. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):1021–30.
4. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *National Nosocomial Infections Surveillance System. Pediatrics*. 1999;103(4):e39.
5. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: old foe, emerging threat. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1389–97.
6. Rawat D, Nair D. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in Gram Negative Bacteria. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3):263–74.
7. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1804–13.

8. Rodriguez-Bano J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum B- lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(5):671–83.
9. Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in nonhospitalized patients, *Clin Infect Dis.* 2009;49: 682–90.
10. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM et al. Risk factors associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):139–45.
11. Goyal A, Prasad KN, Prasad A et al. Extended spectrum  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and associated risk factors. *Indian J Med Res.* 2009;129(6):695–700.
12. Burgoon R, Hamby A, Weeda E, Raux BR, Hornback KM. Risk factors for predicting extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales (ESBLE) infections in non-urinary isolates. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2023;3:e123:1–4.
13. Nivesvivat, T, Piyaraj, P, Thunyaharn S, Watanaveeradej V, Suwanpakdee D. Clinical epidemiology, risk factors and treatment outcomes of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae bacteremia among children in a Tertiary Care Hospital, Bangkok, Thailand. *BMC Res Notes.* 2018;11:624.
14. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1481–91.
15. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, Bell LM, Nachamkin I, et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics.* 2005;115:942–9.
16. Castagnola E, Tatarelli P, Mesini A, Baldelli I, La Masa D, Biassoni R, Bandettini R. Epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a pediatric hospital in a country with high endemicity. *J Infect Public Health.* 2019;12(2):270–4. Bottom of Form
17. Aguilera-Alonso D , Escosa-García L , Saavedra-Lozano J , Cercenado E , Baquero-Artigao F. Carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e02183–19.
18. Caselli D, Cesaro S, Fagioli F, Carraro F, Ziino O, Zanazzo G, et al. Infectious Diseases Study Group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). Incidence of colonization and bloodstream infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children receiving antineoplastic chemotherapy in Italy. *Infect Dis.* 2016;48:152–5.
19. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it. *Molecules.* 2020;25(6):1340.
20. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. 1. izdaja. Dosegljivo dne 1. 9. 2023 na: [http:// www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz](http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz)
21. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. Dosegljivo dne 1. 9. 2023 na: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
22. Anandan S, Thomas N, Veeraraghavan B, Jana AK. Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp* in a neonatal intensive care unit. *Indian Pediatrics.* 2009;46(12).
23. Tsai MH, Wu IH, Lee CW, Chu SM, Lien R, Huang HR, et al. Neonatal gram-negative bacillary late-onset sepsis: A case-control-control study on a prospectively collected database of 5,233 admissions. *Am J Infect Control.* 2016;44(2):146–53.

24. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2015;100:257–63.
25. Benner KW, Prabhakaran P, Lowros AS. Epidemiology of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19(2):83–90.
26. Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in pediatric bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0171216.

## **ALI SE LAHKO IZOGNEMO UPORABI »ANTIBIOTIKOV IZ REZERVNE LISTE« PRI OKUŽBAH SPODNJIH SEČIL, POVZROČENIH Z VEČKRATNO ODPORNIMI BAKTERIJAMI?**

### ***CAN WE AVOID USING ANTIBIOTICS FROM »RESTRICTED ANTIBIOTIC LIST« FOR LOWER URINARY TRACT INFECTIONS CAUSED BY MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA?***

Jana Rejc Marko, Tanja Tomšič, Ksenija Ekart Koren

#### **IZVLEČEK**

Okužbe sečil so ene najpogostejših okužb, s katerimi se srečujemo v vsakdanji klinični praksi. Uporaba antibiotikov povzroča naraščanje števila večkratno odpornih bakterij. Antibiotiki še vedno ostajajo zlati standard za zdravljenje in preprečevanje okužb sečil. Priporočila za zdravljenje se v različnih državah razlikujejo, najpogosteje pa za zdravljenje cistitisa priporočajo fosfomicin, nitrofurantoin, pivmecilinam in nitroksolin. Fluorokinoloni in cefalosporini niso priporočljivi zaradi stranskih učinkov in naraščanja odpornosti, trimetoprim/sulfametoksazol pa zaradi visokega deleža odpornih bakterij. Naraščajoča odpornost proti antibiotikom je razlog, da potrebujemo alternativne pristope zdravljenja in preprečevanja okužb sečil. V prispevku so predstavljeni antibiotiki izbire za zdravljenje cistitisa ter neantibiotični ukrepi za preprečevanje okužb sečil.

**Ključne besede:** klinične smernice, cistitis, odpornost, okužba sečil, zdravljenje, preprečevanje.

#### **ABSTRACT**

Urinary tract infections are one of the most common infections encountered in everyday clinical practice. The use of antibiotics is leading to an increase in the number of multidrug-resistant bacteria. Antibiotics remain the gold standard for the treatment and prevention of urinary tract infections. Treatment recommendations vary from country to country, but fosfomicin, nitrofurantoin,

pivmecilinam and nitroxoline are most commonly recommended for the treatment of cystitis. Fluoroquinolones and cephalosporins are not recommended because of side effects and increasing resistance, and thymethoprim/sulfamethoxazole because of the high proportion of resistant bacteria. The increasing resistance to antibiotics is the reason why we need alternative approaches to treat and prevent urinary tract infections. This paper reviews antibiotics of choice for the treatment of cystitis and non-antibiotic measures to prevent urinary tract infections.

**Key words:** clinical guideline, cystitis, resistance, urinary tract infection, treatment, prevention.

### UVOD

Okužbe sečil (UTI) so ene najpogostejših bakterijskih okužb, ki jih povzročajo različni patogeni, najpogosteje pa *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* in *Staphylococcus saprophyticus* (1). UTI ločimo na spodnje okužbe sečil (cistitis) in zgornje okužbe sečil (pielonefritis). Leta 2007 je bilo v Združenih državah Amerike približno 10,5 milijona ambulantnih obiskov zaradi simptomov UTI (0,9 % vseh ambulantnih obiskov) in 2 do 3 milijone obiskov na urgenci. Stroški teh okužb, vključno s stroški zdravstvenega varstva in odsotnosti z dela, v Združenih državah Amerike znašajo približno 3,5 milijarde USD letno (1). V francoski raziskavi iz leta 2012 so stroški oskrbe za eno epizodo suma na UTI znašali v povprečju 70 EUR, letni stroški pa 58 milijonov EUR (2). Vpliv na javno zdravje je velik zaradi visoke stopnje ponovitev okužb, negativnega vpliva na kakovost življenja bolnikov, zaradi števila izgubljenih delovnih dni pa nastajajo tudi visoki posredni stroški (3). Po prvi UTI bo približno 20 do 30 % žensk v 6 mesecih imelo drugo okužbo sečil, 3 % pa bo v tem obdobju doživelo tudi tretjo okužbo sečil (3). Največjo težavo in grožnjo zdravju na globalnem nivoju predstavlja naraščajoče število večkratno odpornih bakterij (VOB), ki so velika ovira za uspešno zdravljenje (4).

### NEZAPLETENI CISTITIS

Nezapleteni cistitis je opredeljen kot akutni, sporadični ali ponavljajoči se cistitis, ki je omejen na nenoseče ženske brez pomembnih anatomskih in funkcionalnih nepravilnosti v sečilih ali pridruženih boleznih (5, 6). Skoraj polovica žensk bo v življenju doživela vsaj eno epizodo cistitisa (1, 5). Večina smernic priporoča za zdravljenje nezapletenega cistitisa antibiotike, ob blagih simptomih pa se lahko kot alternativa predpiše simptomatsko zdravljenje (npr. ibuprofen) (6). *E. coli* povzroča 80 % do 90 % nezapletenih cistitisov, odpornost proti antibiotikom narašča pri vseh uropatogenih, zlasti proti



trimetoprim/sulfametoksazolu (TMP-SMX), fluorokinolonom in beta-laktamom (7).

Smernice Evropskega združenja za urologijo (EUA) za nezapleteni cistitis kot terapijo izbere svetujejo fosfomicin, pivmecilinam in nitrofurantoin, kot zdravilo druge izvire pa trimetoprim sam ali v kombinaciji s sulfonamidom (6), v nemških smernicah je poleg omenjenih antibiotikov kot zdravilo izbire naveden tudi nitroksolin (7). Priporočila za zdravljenje nezapletenega cistitisa, povzeta po EUA in nemških smernicah, so prikazana v Tabeli 1. Uporaba aminopenicilinov v kombinaciji z zaviralcem beta-laktamaze, kot je ampicilin/sulbaktam ali amoksisicilin/klavulanska kislina in peroralnih cefalosporinov ni priporočljiva zaradi ekološke kolateralne škode, vendar se lahko uporabljajo v izbranih primerih (6). Uporaba fluorokinolonov je zaradi njihovih potencialno dolgotrajnih neželenih učinkov dovoljena le, ko ni druge možnosti zdravljenja (6).

*Tabela 1. Priporočila za antibiotično zdravljenje nezapletenega cistitisa*

| <b>Protimikrobna snov</b>   | <b>Dnevni odmerek</b> | <b>Trajanje</b> |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------|
| Fosfomicin                  | 3 g v enem odmerku    | 1 dan           |
| Nitrofurantoin              | 100 mg 2 x dnevno     | 5 dni           |
| Nitroksolin                 | 100 mg 4 x dnevno     | 5 dni           |
| Pivmecilinam*               | 400 mg 3 x dnevno     | 3-5 dni         |
| Trimetoprim/sulfametoksazol | 160/180 mg 2 x dnevno | 3 dni           |

\*v Sloveniji ni na voljo

## **NEZAPLETENI CISTITIS, POVZROČEN Z VEČKRATNO ODPORNIMI BAKTERIJAMI**

VOB postajajo vse večja grožnja javnemu zdravju, saj so možnosti zdravljenja teh okužb zelo omejene (1). Bolniki s cistitisom, ki ga povzročajo VOB, so pogosto hospitalizirani zaradi aplikacije intravenskih antibiotikov, saj ni možnosti peroralnega zdravljenja. Zdravniki morajo poznati dejavnike tveganja za okužbe z VOB, tj. predhodno antibiotično zdravljenje in zdravljenje v bolnišnici, bivanje v domovih za ostarele, nedavna mednarodna potovanja, kronične bolezni, starost, ponavljajoče se UTI in moški spol (8), saj je ob prisotnosti dejavnikov tveganja za VOB tudi pri nezapletenem cistitisu treba opraviti kulturo urina. Če je možno, odložimo protimikrobno zdravljenje do izvida kulture urina, saj so študije pokazale, da je taka odložitev antibiotičnega zdravljenja varna (9).

Smernice za zdravljenje proti mikrobom odpornih gramnegativnih okužb, ki jih je izdalo Ameriško združenje za nalezljive bolezni (IDSA), priporočajo za nezapleteni cistitis, povzročen z *E. coli*, ki izloča ESBL, nitrofurantoin in TMP-SMX. Kinoloni, karbapenemi, enkratni odmerki aminoglikozidov in peroralni fosfomicin (samo za *E. coli*), so primerni kot druga izbira. Za nezapleteni cistitis, povzročen s proti karbapenemom odpornimi enterobakterijami CRE, svetujejo nitrofurantoin, TMP-SMX, ciprofloksacin ali levofloksacin, čeprav je verjetnost občutljivosti za katero koli od teh zdravil majhna. Enkratni odmerek aminoglikozida, peroralni fosfomicin (samo za *E. coli*) sta možna terapija, če je bakterija občutljiva za omenjene antibiotike. Za večino izolatov CRE pa je potrebna znotrajvenska antibiotična terapija, ki jo bolnik prejme v bolnišnici. Največji izziv za zdravljenje okužb sečil predstavljajo enterobakterije, ki izločajo karbapenemeze CRE-CPE, saj so pogosto odporne proti vsem antibiotikom (9).

Fosfomicin, nitrofurantoin, pivmecilinam in nitroksolin, ki so zdravila prvega izbora za nezapletene okužbe sečil, so pogosto učinkoviti tudi pri okužbah sečil, ki jih povzročajo VOB. Prednosti pred novejšimi zdravili so njihova visoka koncentracija v urinu in minimalna toksičnost (8). Nitroksolin je učinkovit tudi proti karbapenemazam, ki spadajo v skupino metalo-betalaktamaz (10).

#### **Nitrofurantoin**

Nitrofurantoin je nitrofuranski antibiotik. Mehanizem delovanja je kompleksen in edinstven; inaktivira in spreminja bakterijske ribosomske beljakovine in druge makromolekule, zavira sintezo DNK in RNK. Deluje baktericidno ali statično, odvisno od koncentracije. Zdravilo je odpornejše proti razvoju bakterijske rezistence, ker deluje na več tarč hkrati (8, 11, 12). Indiciran je za zdravljenje okužb spodnjih sečil, ki jih povzročajo grampozitivne in gramnegativne bakterije, vključno z večino sevov *E. coli*. Vrste *Enterobacter* in *Klebsiella* so manj občutljive, *P. aeruginosa* in večina sevov *Proteus* so odporni na nitrofurantoin (11). Občutljivost *E. coli* iz vseh kliničnih vzorcev je leta 2017 v Sloveniji za nitrofurantoin znašala 99 %, za subpopulacijo *E. coli*, ki izloča ESBL, pa 96,4 % (13). Neželeni učinki so redki, najpogosteje so to prebavne težave, redko povzročata pljučno ali jetrno toksičnost ter periferno nevropatijo. Učinkovitost nitrofurantoina je odvisna od njegove koncentracije v sečnem mehurju. Pri ledvični okvari se zmanjšuje njegova koncentracija v mehurju ter zvišuje v plazmi, kar zviša tveganje za neželene učinke in zmanjša njegovo učinkovitost. Kontraindiciran je pri bolnikih s slabo ledvično funkcijo (CrCl <45 mL/min) (14).

#### **Pivmecilinam**

je peroralno predzdravilo mecilinama, penicilinskega antibiotika z razširjenim spektrom delovanja. Mecillinam zavira sintezo peptidoglikana in deluje

baktericidno. Deluje proti večini patogenih gramnegativnih bakterij, razen proti *P. aeruginosa*, in nekaterim vrstam *Proteus* (15, 16). Odpornost uropatogenih bakterij proti mecilinamu je po vsem svetu zelo nizka; v študiji iz leta 2003, izvedeni v 16 evropskih državah in Kanadi, je bila odpornost od 1,2 % (*E. coli*) do 5,2 % (*P. mirabilis*) (17). V nemški raziskavi je bil mecilinam zelo učinkovit proti *E. coli* in *Enterobacter* spp., ki so izločale ESBL, AmpC ali OXA-48 karbapenemaze (16). Pivmecilinam se uporablja predvsem za zdravljenje okužb spodnjih sečil, v skandinavskih državah se za to indikacijo uporablja že od sedemdesetih let prejšnjega stoletja. Neželeni učinki so podobni kot pri drugih penicilinih (15, 16). Zdravilo se krije iz javnih sredstev v Skandinaviji, Veliki Britaniji, Avstriji, Nemčiji, na Češkem, Portugalskem in v Grčiji. Dostopno je le v obliki filmsko obloženih tablet (200 mg in 400 mg)

### **Fosfomicin**

Fosfomicin spada v skupino fosfonskih antibiotikov. Zavira sintezo peptidoglikana, ima širok spekter delovanja, učinkovit je proti gramnegativnim in grampozitivnim bakterijam, tudi proti tistim, ki so VOB. Najpomembnejši mehanizem rezistence je encimska inaktivacija (18). V slovenski raziskavi občutljivosti enterobakterij za fosfomicin iz leta 2022 je bilo za peroralni fosfomicin občutljivih 93,4 % izolatov *E. coli* (od tega 94,3 % ne-VOB in 90,0 % VOB *E. coli*). Ob upoštevanju kliničnih razmejitvenih vrednosti EUCAST za *E. coli* je bilo za peroralni fosfomicin občutljivih 97,1 % izolatov *Citrobacter* spp., 20,4 % izolatov *K. pneumoniae*, 20,3 % izolatov *K. oxytoca* ter 19,2 % izolatov *Enterobacter cloacae* kompleks (19). V splošnem je fosfomicin varen antibiotik, neželeni učinki so redki, najpogosteje so to prebavne težave, glavoboli, vaginitis in poslabšanje delovanja jeter. Kontraindiciran je pri bolnikih s slabo ledvično funkcijo ( $\text{CrCl} \leq 10 \text{ ml/min}$ ) (18). Glavna ovira za uporabo fosfomicina je dejstvo, da se v nekaterih kliničnih mikrobioloških laboratorijih ne testira rutinsko (8).

Fosfomicin za znotrajvensko uporabo je uvrščen na seznam esencialnih zdravil Svetovne zdravstvene organizacije kot rezervni antibiotik za intravensko zdravljenje okužb, povzročenih z VOB, predvsem tistimi, ki so odporne proti karnapenemom, npr. enterobakterije CRE, *Acinetobacter baumannii* – CRAB in *P. aeruginosa* – CRPs (8), zato bi bilo treba njegovo uporabo omejiti, da se prepreči razvoj odpornosti (15).

### **Nitroksolin**

Nitroksolin je derivat hidrosikinolina. Mehanizem delovanja temelji na kelatiranju dvovalentnih kationov, kar vpliva na zunanjo membrano bakterij in bakterijsko adhezijo, nitroksolin moti delovanje metaloencimov v bakterijah (20). V urinu deluje bakteriostatično, baktericidno in fungicidno.

Njegovo antibakterijsko delovanje je izrazitejše v kislem urinu (20, 21). Prvič je bil opisan v petdesetih letih prejšnjega stoletja, v evropskih državah se že desetletja uporablja za zdravljenje in profilakso UTI pri odraslih in otrocih. Nitroksolin deluje proti večini gramnegativnih in pozitivnih uropatogenih bakterij, proti mikoplazmam in *Candida* spp. V nemški raziskavi učinkovitosti nitroksolina proti VOB enterobakterijam so bili odporni izolati zelo redki kljub izločanju ESBL ali celo karbapenemaz (16). Protibakterijsko delovanje proti *Acinetobacter* spp., *Enterococcus* spp. in *Serratia* spp. je različno, *Pseudomonas* spp. je odporen. Neželeni učinki so redki, najpogosteje so to prebavne težave (20, 21). V preteklosti je bil v Sloveniji na voljo preparat 5-NOK, ki pa ga že več let ni več na tržišču.

## PROFILAKSA PONAVLJAJOČIH SE OKUŽB SPODNJIH SEČIL

O ponavljajočih se okužbah sečil (rUTI) govorimo ob dveh ali več UTI v šestih mesecih ali treh ali več v enem letu (6, 22). rUTI so pogoste, dejavniki tveganja so opisani v Tabeli 2 (23). Pri rUTI je vedno treba opraviti kulturo urina, saj obstaja večje tveganje za okužbo z VOB, dodatne preiskave, vključno s cistoskopijo in UZ sečil, pa niso rutinsko priporočljive (6, 22).

Tabela 2. Dejavniki tveganja za recidivantne okužbe sečil pri ženskah

| <b>Mlade ženske in ženske pred menopavzo</b> | <b>Ženske po menopavzi in starejše ženske</b>    |
|--|--|
| Spolni odnos                                 | Anamneza o UTI pred menopavzo                    |
| Uporaba spermicida                           | Urinska inkontinenca                             |
| Novi spolni partner                          | Atrofični vaginitis zaradi pomanjkanja estrogena |
| Mati z anamnezo okužbe sečil                 | Cistokela  |
| Anamneza UTI v otroštvu                      | Rezidualni urin po uriniranju                    |
| Status izločanja antigenov krvnih skupin     | Status izločanja antigenov krvnih skupin         |
|  | Kateterizacija urina                             |
|  | Nepopolna izpraznitev mehurja                    |
|  | Urinska inkontinenca                             |

Naraščanje protimikrobne odpornosti je spodbudilo zanimanje za neantibiotično profilakso rUTI. Raziskave o neantibiotičnih pristopih k zdravljenju UTI niso prinesle prepričljivih dokazov o njihovi učinkovitosti, zato antibiotiki še vedno ostajajo zlati standard za zdravljenje in preprečevanje UTI (6). Razlog za to je predvsem pomanjkanje kakovostnih randomiziranih kontroliranih raziskav na to temo (24). Glavni argumenti za uporabo neantibiotičnega pristopa so naslednji: uporaba antibiotične profilakse rUTI ni poenotena; tveganje

nastanka bakterijske odpornosti je veliko; prenašanje neantibiotskih izdelkov je dobro; rezultati študij o učinkovitosti neantibiotske profilakse so obetavni; UTI se bodo po koncu profilaktičnega antibiotičnega zdravljenja verjetno ponovile (18). Smernice EUA glede preprečevanja rUTI priporočajo stopenjski pristop. Prvi korak je svetovanje o izogibanju dejavnikom tveganja, nato svetujejo neantibiotsko profilakso in šele ob neuspehu predhodnih ukrepov antibiotično profilakso (6). Stopnja priporočila za posamezen ukrep temelji na kakovosti ter številu opravljenih raziskav in je prikazana v Tabeli 3 (6).

## **NEANTIBIOTIČNA PROFILAKSA**

### ***Vedenjski ukrepi***

Bolnice je treba seznaniti o dejavnih tveganja za rUTI, saj se z izogibanjem tem dejavnikom število okužb sečil lahko zmanjša. Čeprav je na voljo le malo dokazov o učinkovitosti teh pristopov, je treba ženskam svetovati spremembe v zvezi z osebno higieno, vključno z brisanjem od spredaj nazaj, izogibanjem kopelim, uporabo čistih mehkih bombažnih krpic ali krpic iz mikrovlaknen za umivanje spolovila, uporabo nežnega, neparfumiranega tekočega mila, umivanje rok pred brisanjem spolovila, umivanje spolovila pred ostalimi deli telesa, da se prepreči kontaminacija perineja itd. (22). Ženskam z rUTI svetujejo povečan vnos tekočin, praznjenje mehurja po spolnem odnosu, skrb za popolno izpraznjenje mehurja ob mikciji, neodlaganje mikcije, skrb za redno odvajanje blata (6, 22, 25, 26). V nizozemski raziskavi je vedenjske ukrepe za zmanjšanje števila rUTI poznalo oz. uporabljalo le 45 do 70 % žensk, zato bi morali zdravstveni delavci več pozornosti nameniti izobraževanju žensk o teh ukrepih (26).

### ***Lokalno hormonsko nadomeščanje***

Med menopavzo lahko pomanjkanje estrogena privede do rUTI. Atrofija tkiva povzroči spremembo statike medenice ter posledično moteno praznjenje mehurja. Estrogen neposredno vpliva na krčljivost detruzorja, urinskega sfinktra in medeničnih mišic in spodbuja sintezo kolagena (21). Estrogen spodbuja razmnoževanje laktobacilov, pomanjkanje estrogena povzroči zmanjšanje te zaščitne flore in zvišanje vaginalnega pH, kar sčasoma olajša adhezijo bakterij, vključno z *E. coli* (25). Vaginalni preparati estrogena nimajo sistemskih neželenih učinkov, vendar lahko povzročajo lokalno draženje in manjše krvavitve. Glede na dobro prenašanje in enostavno uporabo EUA svetuje vaginalno nadomeščanje estrogena za preprečevanje rUTI, vendar le pri ženskah po menopavzi (6, 25).

### **Imunoaktivna profilaksa**

Načelo imunoaktivne profilakse je večkratna izpostavitve bolnikov različnim oslabiljenim serotipom patogenih bakterij, da bi spodbudili imunski sistem prek urotelnega MALT (z mukozo povezano limfoidno tkivo) in tako spodbudili prepoznavanje patogenih bakterijskih antigenov, zlasti s stimulacijo dentritičnih celic in povečano lokalno proizvodnjo IgA in IgG (25, 27–29). Vsako od teh cepiv ima drugačno sestavo. Nekatera so sestavljena samo iz patogenih sevov *E. coli* (Uro-Vaxom®, ExPEC4V), druga pa vsebujejo tako *E. coli* kot tudi *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *M. morgani*, *P. aeruginosa* in *E. faecalis* (Solco-Urovac®, StroVac®) (1, 25). Cepiva ločimo glede na način aplikacije na peroralna ali sublingvalna cepiva (Uro-Vaxom®, Urvakol®, Urostim®, Uromune®), cepiva, ki se dajejo intravaginalno (SolcoUrovac®), in intramuskularna cepiva (StroVac®, FimCH, ExPEC4V) (25).

**OM-89**, znan tudi kot **Uro-Vaxom**, je bakterijski izvleček, ki je sestavljen iz liofiliziranih bakterijskih lizatov, pridobljenih iz 18 različnih uropatogenih sevov bakterije *E. coli* (25). Na voljo je od leta 1988, uporabljajo ga v skoraj 40 državah po vsem svetu. Zdravilo Uro-vaxom je na voljo v obliki kapsul in se jemlje enkrat na dan 3 mesece. Analiza 5 randomiziranih raziskav, ki so vključevale skupaj 601 žensko, je pokazala znatno zmanjšanje števila rUTI epizod, prenašanje cepiva je bilo kljub nekaterim prebavnim motnjam in kožnim reakcijam odlično (28, 30). Zdravilo se krije iz javnih sredstev v Avstriji, Nemčiji, na Češkem in Slovaškem, v Bolgariji in Romuniji, dostopno je v obliki trdih želatinastih kapsul.

**Urovac** je sestavljen iz 10 toplotno uničenih uropatogenih vrst; to vključuje šest serotipov *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *M. morgani* in *E. faecalis*, kar zaradi širšega spektra uropatogenov teoretično zagotavlja boljšo zaščito. Cepivo je v obliki intravaginalne globule in se uporablja enkrat tedensko tri tedne (pospeševalni cikel) in nato tri mesece enkrat mesečno. Kljub lokalnim reakcijam, kot so vaginitis, krvavitev ali vaginalni izpuščaj, je bila toleranca za to vrsto cepiva dobra in je v raziskavah pomembno zmanjšalo števila okužb z UTI (28, 31).

**ExPEC4V** je tetraivalentno biokonjugirano cepivo, ki je narejeno na podlagi antigenov uropatogene *E. coli*. Sestavljeno je iz antigenov O serotipov O1A, O2, O6A in O25B, biokonjugiranih z detoksificirano različico eksotoksina A iz *P. aeruginosa* (28). Uporablja se kot enkratna intramuskularna injekcija. V japonski raziskavi so potrdili, da je cepivo varno in je izzvalo močan imunski odziv za vse serotipe (32).

EAU priporoča uporabo imunoaktivne profilakse zaradi njene učinkovitosti in odlične tolerance. Zaradi boljše kakovosti razpoložljivih študij in največje učinkovitosti kot prvo izbiro priporočajo Uro-Vaxom®, kot prva linija zdravljenja se lahko predpiše tudi zdravilo Urovac® (6, 25, 28).

### **Profilaksa s probiotiki (*Lactobacillus spp.*)**

Laktobacili s proizvodnjo mlečne kisline pomagajo vzdrževati pH nožnice okoli 4,5, ki je zelo neugoden za večino uropatogenov. Poleg tega laktobacili izločajo vodikov peroksid in proteolitične encime, kar preprečuje adhezijo uropatogenih bakterij na epitelne celice in s tem zavirajo kolonizacijo perineja in nožnice. Najbolj učinkoviti laktobacili so *L. rhamnosus*, *L. reuteri* in *L. crispatus*, ki jih uporabljajo peroralno ali intravaginalno. Razpoložljivi podatki raziskav so minimalni ali slabe kakovosti, zaradi pomanjkanja znanstvenih podatkov EAU ne daje priporočil za ali proti njeni uporabi (6).

### **Profilaksa z D-manozo**

D-manoza je monosaharid, ki zavira adherenco bakterij na uroepitelijske celice. Študije in vitro in in vivo na živalih so pokazale, da lahko D-manoza zavira adhezijo fimbrij tipa 1 uropatogenih bakterij na uroepitelijske celice. Obstajajo nasprotujoči si dokazi o učinkovitosti D-manoze pri zmanjševanju števila epizod rUTI, zato je priporočilo za njeno uporabo šibko (6, 8).

### **Endovezikalna instilacija hialuronske kisline**

Endovezikalne instilacije hialuronske kisline (HA) in hondroitin sulfata (CS) uporabljajo za dopolnitev plasti glikozaminoglikana (GAG) pri zdravljenju intersticijskega cistitisa, hiperaktivnega mehurja, radiacijskega cistitisa in za preprečevanje rUTI. GAG zagotavlja zaščitno pregrado za urotel in ga ščiti tako pred elektroliti v urinu kot tudi pred adhezijo bakterij. Pomanjkanje GAG je lahko dejavnik tveganja za rUTI, zato naj bi vbrzganje GAG v mehur zmanjšalo tveganje za rUTI (25). EAU zaradi pomanjkanja znanstvenih podatkov ne njene uporabe ne priporoča. (6).

### **Metenamin hipurat**

Metenamin so kot antiseptik za uriniranje prvič uporabili pred več kot 100 leti, na Norveškem in Švedskem se kombinirano zdravilo metenamin hipurat že skoraj 50 let uporablja za preprečevanje rUTI. Metenamin hipurat se absorbira iz prebavil in se izloča z ledvicami v obliki metenamina in hipurinske kisline. Metenamin se v kislem urinu hidrolizira v formaldehid in amonijak. Formaldehid deluje bakteriostatsko, saj denaturizira encime bakterij. Hipurjeva kislina zagotavlja, da pH v urinu ostane kisel, vendar ima sama omejen bakteriostatski učinek. Formaldehid je pri vdihavanju velikih odmerkov rakotvoren, vendar ocenjujejo, da v majhnih odmerkih, ki nastanejo v sečilih, ni škodljiv. Metenamin hipurat je na splošno varen in se lahko uporablja v nosečnosti. Povzroči lahko blage prebavne težave. Raziskava RCT je dokazala, da je dvakrat dnevno uporabljena profilaksa z metenamin hipuratom enakovredna dnevni profilaksi z antibiotikom (6, 33). Zdravilo se krije iz javnih sredstev na Švedskem, Norveškem, v Nizozemski, na Islandiji in v

Veliki Britaniji, dostopno je v obliki 1000 mg tablet, najde pa se tudi kot prašek za peroralno raztopino (samo Švedska in Norveška) in gastrorezistentnih tablet (edina oblika dostopna na Nizozemskem).

#### ***Bakterijska interferenca***

Bakterijska interferenca je postopek, kjer v sečni mehur vbrizgajo nepatogene bakterije, ki so sposobne trajno kolonizirati sluznico mehurja in tako posredno zaščitijo gostitelja, saj preprečijo naselitev uropatogenih bakterij. Zaščitne bakterije lahko proizvajajo zaviralne snovi proti drugim bakterijam ali pa blokirajo vezavna mesta v urotelu. Konkurenca je lahko povezana tudi z vrednostjo pH ali s hranilnimi snovmi, potrebnimi za rast bakterij. Ta terapevtska strategija je bila pogosto proučevana in vitro, vendar imajo nedavne študije in vivo nizko raven dokazov. Čeprav so ti rezultati obetavni, trenutno ni mogoče priporočiti bakterijske interference za preprečevanje rUTI (25).

## **ZDRAVILA IN DRUGI PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA**

### ***Canephron***

Canephron vsebuje zel navadne tavžentrože, korenino luštreka in list navadnega rožmarina. Ima diuretične, spazmolitične, protivnetne, antibakterijske in nefroprotektivne lastnosti, velja pa tudi za varnega v nosečnosti in med dojenjem. Narejeni sta bili 2 raziskavi o učinkovitost zdravila Canephron, prva pri preprečevanju, druga pri zdravljenju UTI. Pri tem so ženske prejele bodisi 3 g fosfomicina v enkratnem odmerku bodisi 5 ml zdravila Canephron, ki so ga trikrat na dan peroralno jemale en teden. Med obema skupinama ni bilo statistično pomembne razlike v pojavnosti UTI oz. upehu zdravljenja. Študija je pokazala neinferiornost zelišča v primerjavi z zdravljenjem z antibiotikom. Pomembna dodatna prednost je bila, da so pri zdravlilu Canephron opazili manj neželenih učinkov, kot sta driska in bolečine v trebuhu (24).

### ***Brusnice***

Brusnice so v zadnjih dvajsetih letih pogosto proučevali v medicini, zlasti pri preprečevanju ponavljajočega se cistitisa. Obstaja več kot 400 različnih vrst te rastline iz rodu *Vaccinium*. *V. macrocarpon* je najbolj raziskana in zdi se, da je edina, ki ima resnično terapevtsko učinkovitost (25). Pomembno je tudi razlikovanje med brusničnim sokom in učinkovino, ki se uporablja v zdravilih z zelo različnimi lastnostmi. Brusnice so sestavljene iz štirih glavnih sestavin: organskih kislin, flavonoidov, iridoidnih glikozidov in antocianidinov. Med antocianidini je proantocianidin (PAC) tipa A2 molekula, ki spremeni obliko bakterije, povzroči zaokrožitev celic in tako omeji adhezijo bakterij na urotel, zlasti *E. coli*. Preparati brusnice zaradi interakcije s citokromom



CYP3A4 predstavljajo tveganje za interakcije z zdravili, zlasti s peroralnimi antikoagulanti (25). Trenutne smernice o uporabi brusnic se razlikujejo glede na znanstvena združenja. Ameriške in angleške smernice jih ne omenjajo, francoske smernice priporočajo predpisovanje učinkovine PAC v odmerku 36 mg/dan z nizko stopnjo dokazov (25), EAU zaradi nasprotujočih si raziskav ni izdala priporočila, zato ne zavzema stališča za ali proti uporabi brusnic (6). Čeprav učinkovitost izdelkov iz brusnic ostaja nejasna, jih lahko zdravniki priporočajo zaradi ugodnega razmerja med koristjo in tveganjem. Vendar je treba ženske seznaniti, da različne raziskave kažejo nasprotujoče si rezultate o njihovi učinkovitosti ter da ni jasnih priporočil glede ustreznega odmerka in trajanja zdravljenja (22, 25).

### ***Vednozeleni gornik***

List vednozelenega gornika (*Arctostaphylos uva-ursi*) se uporablja kot zdravilni čaj pri zdravljenju blagih okužb sečil in kot dopolnilno zdravljenje ob antibiotičnem zdravljenju sečil. Listi rastline vsebujejo hidrokinonska derivata arbutin in metilarbutin, čreslovine in flavonoide. Protimikrobno deluje hidrokinon, ki nastane iz metabolitov arbutina in metilarbutina ob alkalnosti urina. Uporaba se priporoča do največ dveh tednov zaradi potencialne karcinogenosti hidrokinona ob dolgotrajni uporabi. Listi vednozelenega gornika so na voljo kot galenski izdelek v obliki zdravilnega čaja (34).

## **ANTIBIOTIČNA PROFILAKSA**

Antibiotična profilaksa je najučinkovitejši pristop preprečevanja rUTI. Uporabimo jo, kadar so vedenjski in neantibiotični ukrepi neuspešni (6, 22). Antibiotična profilaksa ni nikoli primerna pri bolnikih, ki imajo stalne urinske katetre ali nefrostomo, saj se tako hitro razvijejo zelo odporni organizmi (22). Antibiotična profilaksa ima številne negativne učinke, poleg stroškov zdravljenja, neprijetnosti ob jemanju dodatnih zdravil so možne alergije in navzkrižne reakcije na zdravila. Antibiotiki imajo negativen vpliv na črevesno in vaginalno mikrobioto, zvišajo tveganje za kandidozo in klostridijsko drisko ter spodbujajo pojav odpornih bakterij (1, 22).

Protimikrobna zdravila se lahko dajejo kot neprekinjena profilaksa z nizkimi odmerki za daljša obdobja ali kot postkoitalna profilaksa. V učinkovitosti teh dveh pristopov ni bistvenih razlik. Postkoitalna profilaksa je primerna za ženske s pogostimi epizodami cistitisa, ki so jasno povezane s spolno aktivnostjo. Druga možnost je samozdravljenje, pri katerem bolnik ob prvem znaku ali simptomu UTI začne jemati antibiotik za kratek čas. Tak pristop je smiseln, če je bolnik dovolj poučen o simptomih in bo zanesljivo upošteval navodila. Učinkovitost občasnega jemanja antibiotikov je enaka profilaksi z neprekinjenim režimom, vendar ima manj neugodnih učinkov na prebavila (6, 22).

Izbira zdravila za profilakso mora temeljiti na lokalnih vzorcih odpornosti. Režimi vključujejo nitrofurantoin 50 mg ali 100 mg enkrat na dan, fosfomicin 3 g vsakih deset dni, trimetoprim 100 mg enkrat na dan in med nosečnostjo cefaleksin 125 mg ali 250 mg ter cefaklor 250 mg enkrat na dan. Pri nosečnicah z anamnezo pogostih UTI pred začetkom nosečnosti je treba razmisliti o postkoitalni preventivi. Kinoloni zaradi tveganja naraščanja odpornosti bakterij ter tveganja dolgotrajnih stranskih učinkov za profilakso niso primerni (6, 22).

Tabela 3. Priporočila Evropskega združenja za urologijo za obravnavo in preprečevanje recidivantnih okužb seči (8).

| <b>Priporočilo</b>  | <b>Stopnja priporočila</b> |
|---|----------------------------|
| Opravite preiskavo urina na urinokulturo.   | močna                      |
| Ženske pod 40 let, brez dejavnikov tveganja, ne izvajajte obsežnih rutinskih preiskav (npr. cistoskopija, ultrazvok).   | šibka                      |
| Ženskam pred menopavzo svetujte glede povečanega vnosa tekočine.  | šibka                      |
| Pri ženskah po menopavzi uporabljajte vaginalno nadomestilo estrogena.  | močna                      |
| Imunoaktivna profilaksa v vseh starostnih skupinah.   | močna                      |
| Lokalni ali peroralni probiotiki, ki vsebujejo seve z dokazano učinkovitostjo za regeneracijo vaginalne flore.  | šibka                      |
| Izdelki iz brusnic, bolnike obvestite, da je kakovost dokazov, na katerih temelji ta ukrep, nizka in da so ugotovitve protislovne.  | šibka                      |
| D-manoza, bolnike obvestite o splošno šibkih in nasprotujočih si dokazih o njeni učinkovitosti.   | šibka                      |
| Metenamin hippurat pri ženskah brez nepravilnosti v sečilih.  | močna                      |
| Endovezikalne instilacije hialuronske kisline ali kombinacije hialuronske kisline in hondroitin sulfata pri bolnikih, pri katerih so bili manj invazivni preventivni pristopi neuspešni. Bolnike obvestite, da so za potrditev rezultatov začetnih preskušanj potrebne nadaljnje študije. | šibka                      |
| Stalna ali postkoitalna protimikrobna profilaksa, kadar so bili neantibakterijski ukrepi neuspešni. Bolnikom svetujte glede možnih neželenih učinkov.   | močna                      |
| Samozdravljenje s kratkotrajno protimikrobno terapijo je smiselno pri bolnikih z dobro complianco.  | močna                      |

## ZAKLJUČEK

Okužbe sečil so pogost vzrok za predpis protimikrobnih zdravil v ambulantah splošne in urgentne medicine. Zaradi naraščanja protimikrobne odpornosti postaja zdravljenje vse bolj zahtevno in večkrat morajo biti bolniki napoteni v bolnišnico za aplikacijo znotrajvenskih antibiotikov. Za upočasnitev trenda naraščanja protimikrobne odpornosti je ključnega pomena smotrno predpisovanje antibiotikov, pomembna pa je tudi preventiva z vedenjskimi ukrepi in neantibiotska profilaksa. V Sloveniji bi morali posodobiti smernice o obravnavi okužb sečil, kot terapijo prvega izbora bi bili najverjetneje primerni nitrofurantoin, pivmecilinam in nitroksolin, fosfomicin pa bi bil terapija druge izbire, saj moramo ohraniti njegovo učinkovitost za znotrajvensko zdravljenje okužb, povzročenih z VOB. Večji poudarek bi moral biti tudi na seznanjanju bolnic z vedenjskimi ukrepi ter na neantibiotski profilaksi. S pomočjo Združenja za infektologijo in/ali Sekcije za protimikrobno zdravljenje bi lahko pivmecilinam, metamin in Uro-Vaxom uvrstili na pozitivno listo zdravil ZZZS in omogočili dostop teh zdravil slovenskim bolnikom.

## LITERATURA

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13(5): 269–84.
2. François M, Hanslik T, Dervaux B, et al. The economic burden of urinary tract infections in women visiting general practices in France: a cross-sectional survey. *BMC Health Serv Res.* 2016; 16(a): 365.
3. Cai T, Tamanini I, Kulchavenya E, et al. The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: What we need to know? *Arch Ital Urol Androl.* 2017; 89(1): 1–6.
4. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance - Options for action. World Health Organization. [internet]. 2012. [citirano 2023, avg 15]. Dosegljivo na: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf).
5. Foxman, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon,* 2003; 49: 53.
6. European Association of Urology. Urological infections. [internet]. 2022. [citirano 2023, avg 15]. Dosegljivo na: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>.
7. Kranz J, Schmidt S, Lebert, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int.* 2018;100(3): 271–8.
8. Walker E, Lyman A, Gupta K, et al. Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(7): 960–5.
9. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clin Infect Dis.* 2021; 72(7): e169–83.
10. Proschak A, Martinelli G, Frank D, et al. Nitroxoline and its derivatives are potent inhibitors of metallo- $\beta$ -lactamases. *Eur J Med Chem.* 2022; 228:113975.
11. Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ, et al. Nitrofurantoin and fosfomicin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Aust Prescr.* 2019; 42(1): 14–9.
12. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6604200, Nitrofurantoin. [internet]. 2023. [citirano 2023, avg 15]. Dosegljivo na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nitrofurantoin>.

13. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ). [internet]. 2018. [citirano 2023, avg 15]. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>.
14. Ashley, C., & Dunleavy, A. 2018. The Renal Drug Handbook: The Ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners, 5th Edition (5th ed.). CRC Press.
15. Graninger W. Pivmecillinam--therapy of choice for lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 22 Suppl 2: 73–8.
16. Plambeck L, Fuchs F, Sattler J, Hamprecht A. *In vitro* activity of mecillinam, temocillin and nitroxoline against MDR Enterobacterales. *JAC Antimicrob Resist*. 2022 Jun 16;4 (3).
17. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the *ECO-SENS Project*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 69–76.
18. Cai T, Tamanini I, Tascini C, Köves B, et al. Fosfomicin Trometamol versus Comparator Antibiotics for the Treatment of Acute Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020; 203(3): 570–8.
19. Zupan T. Občutljivost slovenskih izolatov enterobakterij za fosfomicin in primerjava metod za določitev občutljivosti za fosfomicin [internet]. (magistrsko delo). Ljubljana. Univerza v Ljubljani; 2022.
20. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 19910, Nitroxoline. [internet]. 2023. [citirano 2023, avg 15]. Dosegljivo na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nitroxoline>.
21. Naber KG, Niggemann H, Stein G, et al. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:628.
22. Aggarwal N, Lotfollahzadeh S. Recurrent Urinary Tract Infections. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
23. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*. 2000; 182(4): 1177–82.
24. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, et al. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(4): 821–8.
25. Vallée M, Bruyère F. Non-antimicrobial prophylactic measures in recurrent urinary tract infections. Version: 2022-02-03. In: Bjerklund Johansen TE, Wagenlehner FME, Matsumoto T, et al.. *Urogenital Infections and Inflammations*. Berlin: German Medical Science GMS Publishing House; 2017.
26. Lelie-van der Zande R, Koster ES, Teichert M, et al. Womens' self-management skills for prevention and treatment of recurring urinary tract infection. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(8).
27. Raz R. Postmenopausal women with recurrent UTI. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 17(4): 269–71.
28. Azimonia N, Hadjipavlou M, Pandian SK, et al.. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *Clin Med*. 2019; 19(Suppl 2): 105.
29. Prattley S, Geraghty R, Moore M, et al. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2020; 6(3): 593–604.
30. Bauer HW, Rahifs VW, Lauener PA, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2002; 19(6): 451–6.
31. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, et al. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol*. 2007; 177(4): 1349–53.
32. Inoue M, Ogawa T, Tamura H, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of the ExPEC4V (JNJ-63871860) vaccine for prevention of invasive extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* disease: A phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy Japanese participants. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14(9): 2150–7.
33. Bakhit M, Krzyzaniak N, Hilder J, et al. Use of methenamine hippurate to prevent urinary tract infections in community adult women: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2021; 71(708): e528–37.
34. Fazly Bazzaz, BS, Darvishi Fork, S, Ahmadi, R, et al. Deep insights into urinary tract infections and effective natural remedies. *Afr J Urol*. 2021; 27.6.

# **POMEN CEPLJENJA IN NADZOROVANE RABE DIAGNOSTIČNIH METOD V BOJU PROTI VEČKRATNO ODPORNIM BAKTERIJAM**

## ***THE ROLE OF VACCINATION AND DIAGNOSTIC STEWARDSHIP IN FIGHTING ANTIMICROBIAL RESISTANCE***

Anja Becner, Petra Naji, Ana Kenk

### **IZVLEČEK**

Na področju razvoja cepiv je bil v zadnjih štirih desetletjih dosežen pomemben napredek, kar bo v prihodnosti omogočilo cepljenje proti vedno večjemu naboru povzročiteljev, verjetno tudi takim, ki so odporni na protimikrobno terapijo, in katerih možnosti zdravljenja so danes še zelo omejene. Zaradi pandemije večkrat odpornih mikroorganizmov se v svetu izvajajo in razvijajo programi nadzorovane rabe antibiotikov. Nadzorovana raba diagnostičnih metod vzpodbuja pravilno izbiro ustreznih diagnostičnih orodij za slehernega bolnika z namenom omejitve nepotrebnih preiskav, uporabe ustreznih preiskav, ki omogočijo pravočasno in ustrezno zdravljenje bolnikov.

Smernice nadzorovane rabe diagnostičnih metod naj zajamejo optimalno strategijo testiranja, ki zmanjšuje število nepotrebnih preiskav in posledično neustrezno zdravljenje, ne da bi pri tem ogrožala kritične bolnike. V prispevku naštejemo primere, kot so testiranje ob bolniku in hitre molekularne metode, ter opišemo praktične primere: asimptomatska bakteriurija, klostridijska driska, odvzem hemokultur.

**Ključne besede:** cepljenje, nadzorovana raba diagnostičnih metod, večkratno odporne bakterije.

## ABSTRACT

Remarkable progress in vaccine development has been made over the last 4 decades, which will in the future make it possible to vaccinate against an ever-growing range of pathogens, including those that are resistant to antimicrobial therapy and for which treatment options are today still very limited or even impossible. In the light of the pandemic of multidrug-resistant microorganisms, antibiotic stewardship programmes are being implemented and developed worldwide. Diagnostic stewardship encourages the right choice of appropriate diagnostic tools for the right patient, with the aim of limiting unnecessary investigations and aims at the timely treatment of patients.

Guidelines for the supervised use of diagnostic methods should capture the optimal testing strategy that minimises unnecessary testing and consequently inappropriate treatment, without compromising critical patients. In this paper, we list examples such as point of care test and rapid molecular methods and describe practical examples: asymptomatic bacteriuria, *Clostridioides difficile* infection and blood cultures.

**Key words:** vaccination, supervised use of diagnostic methods, multidrug resistant bacteria.

## UVOD

Razvoj in uporaba antibiotikov sta nam omogočila uspešno zdravljenje bakterijskih okužb, protimikrobna odpornost pa je bila prepoznana že v 50. letih prejšnjega stoletja, kmalu po uvedbi prvih antibiotikov. S pojavljanjem in širjenjem bakterij, odpornih proti antibiotikom, ki danes predstavljajo pomemben javno zdravstveni problem v vseh okoljih in pomembno prispevajo k obolevnosti in umrljivosti po svetu, se je pojavila potreba po novih in učinkovitejših oblikah preprečevanja in zdravljenja okužb, povzročenih z večkratno odpornimi bakterijami (VOB). Raziskave novih antibiotičnih učinkovin namreč že dolgo ne sledijo razvoju bakterijske odpornosti na antibiotike. Število smrti zaradi okužb, povzročenih z VOB, naj bi do leta 2050 preseglo število smrti zaradi rakavih obolenj in naj bi znašalo 10 milijonov smrti letno. Ekonomsko breme okužb z VOB je v Evropski uniji ocenjeno na 1,5 milijarde letno (1–3).

Glede na hiter razvoj odpornosti in izzive pri razvoju novih antibiotikov je potreben celovit pristop k preprečevanju in zdravljenju okužb z večkratno odpornimi mikroorganizmi. Možni načini so poleg nadaljnega razvoja novih protimikrobnih učinkovin še zdravljenje z monoklonskimi protitelesi, bakteriofagi, človeško mikrobioto, cepljenje in razvoj novih diagnostičnih metod (1).

V članku bomo opisale vlogo cepljenja in nadzorovane rabe diagnostičnih metod kot možnih strategij v boju proti VOB.

## **VLOGA CEPLJENJA V BOJU PROTI VEČKRATNO ODPORNIM BAKTERIJAM**

Cepiva so lahko v boju proti protimikrobni odpornosti izjemno učinkovita, kar je prepoznala tudi Svetovna zdravstvena organizacija. Pri tem delujejo na 2 načina, neposredno in posredno. Cepiva proti bakterijskim povzročiteljem s svojim neposrednim učinkom zmanjšujejo pojavnost in breme bakterijskih okužb, povzročenih z odpornimi ali občutljivimi izolati, preprečijo širjenje patogenih mikroorganizmov in nekatera lahko prispevajo tudi k zaščiti necepljenih ljudi v populaciji, če je dosežena zadostna imunost, t. i. čredna imunost. Z zmanjšanjem obolevnosti prispevajo k manjši porabi antibiotikov in tako dodatno vplivajo na pojav odpornosti. Posredno pa cepiva proti virusnim okužbam (predvsem zoper povzročitelje respiratornih okužb in vročinskih stanj, npr. cepivo zoper gripo) z zmanjšanjem pojavnosti virusnih okužb vplivajo na nepravilno predpisovanje antibiotične terapije zoper virusne okužbe. Klinično je namreč včasih težko razlikovati med bakterijsko in virusno okužbo. Zmanjša se tudi pojavnost sekundarnih bakterijskih okužb, kot sta pljučnica in vnetje srednjega ušesa. V Kanadi so poročali o do 64 % zmanjšanju porabe antibiotikov pri otrocih, cepljenih zoper gripo v primerjavi z necepljenimi (2, 4, 5).

Na področju razvoja cepiv je bil v zadnjih štirih desetletjih dosežen pomemben napredek, kar bo v prihodnosti omogočilo cepljenje proti vedno večjemu naboru povzročiteljev, tudi takim, ki so odporni proti protimikrobni terapiji, in katerih možnosti zdravljenja so danes še zelo omejene ali celo nemogoče. Žal pa je bilo v zadnjih 40 letih v klinično uporabo uvedenih le nekaj antibiotikov (2, 4).

V primerjavi z antibiotiki, kjer se je odpornost pojavila zoper vsak antibiotik, uveden v klinično prakso, je verjetnost razvoja odpornosti na cepivo zaradi različnih mehanizmov delovanja pomembno manjša. Mehanizmi odpornosti na antibiotike so pridobljeni bodisi s spontanimi mutacijami ali s pridobitvijo mobilnih genetskih elementov. Antibiotike predpišemo, ko je okužba že razvita in se torej uporabljajo v terapevtske namene, ko je v organizmu že na stotine milijonov bakterij. Nasprotno cepiva uporabljamo preventivno in učinkujejo, še preden se bakterija prične razmnoževati in povzroči okužbo, s čimer zmanjšajo možnost pojava mutacij in širjenja odpornih sevov. Po drugi strani imajo antibiotiki le eno tarčno mesto (npr. celično steno ali proces translacije), cepiva pa običajno vključujejo več imunogenih antigenskih determinant. To pomeni, da je potrebnih več mutacij za razvoj odpornosti proti cepivom, ki je v primerjavi z antibiotiki malo verjetna in redka kljub dolgotrajni uporabi. Tudi

delovanje imunskega sistema je med posamezniki različno, kar pomeni, da cepivo, ki pri posamezniku ni učinkovito, lahko ostane učinkovito pri drugem. V primeru razvoja VOB pa se terapevtski učinek antibiotika, na katerega je bakterija odporna, popolnoma izgubi (2, 4–6).

Cepiva spodbudijo imunski sistem proti točno določenemu antigenu, ki je specifičen za povzročitelja bolezni, proti kateri se cepimo. Za razliko pa antibiotiki, predvsem tisti s širokim spektrom delovanja, delujejo neselektivno in tako učinkujejo tudi na mikrobioto, ki je pomembna za zdravje ljudi. S tem vplivajo tudi na pojavnost odpornosti pri bakterijah, ki so del normalne flore (npr. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) (7).

V nadaljevanju so opisana cepiva v uporabi ali razvoju in njihov vpliv na pojavnost VOB zoper nekatere patogene, ki so bili tudi v našem okolju prepoznani kot pomembni glede naraščajoče protimikrobne odpornosti in pojavnosti resnih okužb.

## **CEPIVA, KI SO ŽE REGISTRIRANA IN V UPORABI**

### ***Haemophilus influenzae* tipa B**

Pred uporabo cepiva je *Haemophilus influenzae* (HiB) povzročal hude invazivne okužbe pri novorojenčkih in mlajših otrocih. Razen tega se je pojavil tudi problem naraščajoče odpornosti HiB na betalaktamske antibiotike zaradi tvorbe betalaktamaz, manj na račun drugih mehanizmov odpornosti. V multicentrični študiji so dokazali, da je v letih 1999 do 2000 na svetu kar 16,6 % sevov HiB proizvajalo betalaktamaze (8).

Z uvedbo cepljenja je bil dosežen pomemben upad pojavnosti okužb s HiB tako pri cepljenih kot pri necepljenih (čredna imunost) (3). V Sloveniji je cepljenje proti HiB del obveznega programa cepljenja otrok od leta 2000.

### ***Streptococcus pneumoniae***

Da so cepiva učinkovita v boju z VOB, dokazuje uporaba pnevmokoknega konjugiranega cepiva (angl. *pneumococcal conjugate vaccine*, okr. PCV), ki je povzročilo zmanjšanje pojavnosti nosilstva pnevmokokov v nosno žrelnem prostoru, in invazivnih pnevmokoknih okužb tudi z odpornimi sevi, ter zmanjšano porabo antibiotikov. Pri tem je pomemben tudi pojav čredne imunosti. Na Finskem so ugotavljali, da je bilo razlog za predpis antibiotične terapije pri otrocih v 84 % vnetje srednjega ušesa. Po cepljenju z 10-valentnim PCV (PCV10) so opažali 17,5 % upad predpisov antibiotične terapije (1, 2, 5).

Univerzalna uporaba 7-valentnega PCV je povzročila porast pojavnosti proti penicilinu odpornega pnevmokoka serotipa 19A, ki v 7-valentnem cepivu ni bil



zajet. Gre za selekcijski pritisk, zaradi česar se lahko odpornost na antibiotike še vedno pojavlja zaradi okužb s serotipi, ki v cepivu niso zajeti. Z uvedbo 13-valentnega cepiva leta 2010, ki je vsebovalo tudi serotip 19A, se je pojavnost odpornih pneumokokov ponovno zmanjšala (3).

Opazovalna raziskava v Helsinkih med letoma 2009 in 2014 je po uvedbi PCV-10 pokazala upad proti penicilinu odpornih izolatov pri otrocih, mlajših od 5 let s 25 % na 13 %, večkratno odpornih pa z 22 % na 6 % (4, 5).

## CEPIVA V RAZVOJU

Eden od načinov kako bi bila cepiva učinkovita v boju proti VOB, je tudi razvoj novih cepiv proti najbolj problematičnim patogenom z vidika zapletenih profilov odpornosti in velike pojavnosti resnih okužb. V tem primeru bi lahko s preventivnim cepljenjem neposredno vplivali na zmanjšano pojavnost bolezni, ki jih povzročajo VOB, obenem pa tudi na manjšo porabo antibiotikov in s tem na nadaljnji razvoj in širjenje VOB (1,2).

Obstaja več izzivov v razvoju cepiv zoper patogene, ki povzročajo okužbe, povezane z zdravstvom, in so pogosto tudi večkratno odporni na protimikrobno zdravljenje. Ciljno skupino predstavljajo akutno bolni, ki imajo številne pridružene bolezni in okrnjen imunski sistem, pogosto gre za kritično bolne v enotah intenzivne terapije. Ti bi bili kot kandidati za cepljenje prepoznani šele ob sprejemu v enoto, kar bi pomenilo premalo časa za ustrezen in primeren imunski odziv na cepljenje. Kljub tem omejitvah pa bi določene skupine bolnikov lahko bile prepoznane v naprej in ustrezno cepljene. Taki bi bili npr. bolniki, sprejeti zaradi elektivnih posegov ali načrtovanih sprejemov v bolnišnico (4).

V našem okolju se kot problem pojavlja hitro naraščajoča odpornost po Gramu negativnih bakterij, kot so enterobakterije, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra, ali proti karbapenemom odporne po Gramu negativne bakterije zaradi izločanja karbapenemaz ali drugih mehanizmov odpornosti. Okužbe z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami so torej v porastu, možnosti trenutno dostopnega antibiotičnega zdravljenja pa so zelo omejene, povezane s toksičnostjo in slabimi kliničnimi izidi. Pang s sodelavci je dokazal, da se okužbe krvi, ki jih povzročajo bakterije, odporne na eno ali več protimikrobnih učinkovin, kot je na primer večkratno odporen *Pseudomonas aeruginosa*, povezane s 50 % umrljivostjo, medtem ko se okužbe, ki jih povzročajo občutljivi mikroorganizmi, končajo smrtno v 24 % (3, 9).

Na žalost za našete mikroorganizme cepiva še niso na voljo, so pa na voljo, vsaj za nekatere, v različnih fazah razvoja, večinoma predkliničnih (1).

### ***Clostridioides difficile***

Ker okužbe s *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) lahko predstavljajo izziv v zdravljenju, je pomemben razvoj drugih možnih načinov boja zoper omenjeno bakterijo. Trenutno je 5 cepiv v predkliničnih fazah preizkušanja, še manj se jih klinično testira. Cepiva zoper *C. difficile*, ki so trenutno v poznih fazah kliničnega preizkušanja, so usmerjena zoper toksina A in B. Takšna cepiva naj bi s spodbujanjem tvorbe protiteles zoper glavna patogena dejavnika bakterije sicer preprečile simptomatsko bolezen, vendar na kolonizacijo črevesja nimajo vpliva, zato je vprašanje, ali gre za optimalna kandidatna cepiva zaradi možnosti nadaljnjega širjenja bakterije. Primernejša bi bila morda cepiva, ki bi vključevala površinske antigene, vključene v kolonizacijo in tvorbo spor, vendar so ta še v predkliničnih fazah preizkušanja (1, 4).

### ***Escherichia coli***

Okužbe sečil so 2. najpogostejše v ambulantah družinskih zdravnikov in tako predstavljajo pomemben razlog predpisa antibiotične terapije. *Escherichia coli* (*E. coli*) je vodilni vzrok smrti zaradi okužb z VOB. Trenutno so v predklinični fazi preizkušanja 4 cepiva zoper zunaj črevesno patogeno *E. coli*. Cepivo, ki je zaključilo fazo 1 kliničnega preizkušanja, sestoji iz adhezijskega proteina FimH in adjuvansa, ter je bilo testirano na 67 ženskah, od katerih je imela skoraj polovica 2 leti trajajoče ponavljajoče se okužbe sečil. Nekatere med njimi so bile povzročene z odpornimi bakterijskimi vrstami, vendar pa je bil delež letih zelo majhen. Preliminarni rezultati kažejo, da bi lahko cepivo zmanjšalo pojavnost ponavljajočih se okužb sečil (1,4,10,11).

V razvoju je tudi cepivo, ki temelji na O antigenu in je zaključilo fazo 1 kliničnega preizkušanja na zdravih ženskah s preteklo anamnezo ponavljajočih se okužb sečil. Zaenkrat se je izkazalo za uspešno in varno, vendar pa tudi v tem primeru ne gre za cepivo, usmerjeno proti odpornim vrstam *E. coli*, a bi z zmanjšanjem pojavnosti okužb sečil pomembno pripomoglo k zmanjšani rabi antibiotične terapije in s tem k razvoju odpornih bakterijskih vrst (1).

Ker je *E. coli* tudi del normalne človeške flore, bo treba ugotoviti tudi učinek cepljenja na mikrobioto (4).

### ***Klebsiella pneumoniae***

*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) je s strani Svetovne zdravstvene organizacije prepoznana kot ena od šestih patogenov z največjo smrtnostjo zaradi okužb z večkratno odpornimi izolati. Kljub intenzivnemu predkliničnemu raziskovanju trenutno zoper *K. pneumoniae* ni cepiv v poznih fazah kliničnega preizkušanja. Problem je pomanjkanje živalskih modelov, nejasen pomen asimptomatskega nosilstva in natančnejše poznavanje bremena bolezni s tem

pa tudi ustreznega nabora pacientov, ki bi jih bilo treba vključiti v raziskave cepiv (1, 4).

### ***Pseudomonas aeruginosa***

Trenutno v fazi kliničnega preizkušanja ni cepiv zoper *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Kandidatna cepiva, ki so bila testirana do sedaj, so se izkazala za neučinkovita. Glede na dejstvo, da ima *P. aeruginosa* različne virulentne mehanizme, in da se prilagaja na okolje gostitelja (npr. s tvorbo biofilma), bo pomembno razmisliti o kombinaciji različnih kandidatnih cepiv, dosedanja so se namreč izkazala za neučinkovita (1).

### ***Acinetobacter baumannii***

Nobeno cepivo zoper *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) ni bilo klinično preizkušeno, čeprav je bilo v razvoju več kandidatnih cepiv (12).

### ***Staphylococcus aureus***

Zoper *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) je bilo v preteklosti razvitih več kandidatnih cepiv, vendar so se izkazala za neučinkovita. *S. aureus* namreč povzroča različne klinične sindrome, kot so bakteriemija, okužbe kože in mehkih tkiv, pljučnice in druge. Gre torej za problem prepoznave tarčnega antigena. Prav tako ni jasno, ali bo eno cepivo zaščitno zoper različne klinične sindrome (1,2).

V kliničnih preizkušanjih sta bili vsaj 2 cepivi zoper *S. aureus*. Obe sta se izkazali za neučinkoviti v smislu preprečevanja bakteriemije oziroma okužbe kirurške rane, v testiranja pa so bile vključene skupine bolnikov, pri katerih je bilo večje tveganje za pojav invazivne okužbe (hemodializni in bolniki po kirurških operacijah). Cepljenje samo določenih skupin bolnikov bi sicer najverjetneje imelo le majhen učinek na pojav in širjenje odpornosti (1).

Zoper *Enterococcus faecium* in *Enterobacter* spp. trenutno ni cepiva v razvoju (1).

## **NADZOROVANA RABA DIAGNOSTIČNIH METOD**

Zaradi pandemije večkrat odpornih mikroorganizmov se v svetu izvajajo in razvijajo programi nadzorovane rabe antibiotikov. Cilj teh programov je zagotoviti, da bolniki dobijo pravočasno in ustrezno zdravljenje, hkrati pa zmanjšati prekomerno uporabo zdravil, stroške in neželene dogodke, povezane z zdravili (13). Nadzorovana raba diagnostičnih metod (NRDM) vzpodbuja pravilno izbiro ustreznih diagnostičnih orodij za slehernega bolnika, z namenom omejitve nepotrebnih preiskav, izbiro ustreznih diagnostičnih

preiskav, ki vodijo k pravočasnemu zdravljenju bolnikov. Ta strategija omogoča zgodnjo prekinitev nepotrebne protimikrobne zdravljenja, posledično se zmanjša tveganje za razvoj protimikrobne odpornosti (14).

Nadzorovana raba diagnostičnih metod je pomembna tudi pri obravnavi imunsko oslabljenih in kritično bolnih – zaradi težnje po pretirani uporabi mikrobioloških testov. Pomembna je pri vsakodnevem delu z imunsko zmožnimi bolniki z nezapletenimi okužbami, kjer mikrobiološka diagnostika ni potrebna, in neustrezno interpretirani izvidi lahko privedejo do nepotrebne predpisovanja protimikrobnih zdravil (npr. preiskava sputuma na patogene bakterije pri bolnikih z virusnimi okužbami, odvzem hemokulture pri nezapletenem celulitisu) (15,16).

Za učinkovito NRDM je potrebno multidisciplinarno sodelovanje med zdravniki različnih strok in mikrobiologi.

V zadnjih letih so bila razvita številna diagnostična orodja za podporo izvajanju NRDM, vključno s testiranjem ob pacientu (angl. *Point of Care tests*, okr. POCT) in naprednimi mikrobiološkimi molekularnimi orodji.

Smotrna oziroma nadzorovana raba diagnostičnih preiskav je pomembna na vseh nivojih diagnostične obravnave bolnika. Diagnostično pot lahko razdelimo na tri glavne faze: predanalitično, analitično in postanalitično fazo (slika 1).

Kot del strategije smotrne rabe protimikrobnih učinkovin je opisano tudi selektivno poročanje rezultatov mikrobioloških preiskav glede občutljivosti za protimikrobna zdravila, pri katerem se o protimikrobni občutljivosti širokega spektra ne poroča, če je izolat občutljiv na protimikrobne učinkovine ozkega spektra oziroma se poroča občutljivost za protimikrobno zdravilo prve izbire za določeno vrsto okužbe (17). Na ta način se predpisovalcu ponudi v izvidu le občutljivo protimikrobno zdravilo izbire, občutljivost za protimikrobna zdravila širšega spektra pa se razkrijejo šele po potrebi, če bi zdravljenje bolnika to zahtevalo. Omenjeni način zahteva precej računalniške podpore. Prav tako je pomembno poročanje o rezultatih kužnin z navedbo verjetne kolonizacije (namesto okužbe), kar mikrobiologi v Sloveniji že izvajajo, ki lahko zmanjša nepotrebno zdravljenje (18). Klinični mikrobiologi tako poročajo o rezultatih na način, ki usmerja zdravnike v klinični praksi k razmisleku o smotrnem predpisovanju antibiotikov.

## **VKLJUČEVANJE NOVIH DIAGNOSTIČNIH ORODIJ V DIAGNOSTIČNO POT**

Zakasnelo učinkovito protimikrobno zdravljenje je povezano s povečano umrljivostjo (19).

V klinični praksi si zato želimo, da bi lahko čimprej pričeli bolnika zdraviti usmerjeno z antibiotikom najožjega spektra glede na povzročitelja bolezni. Uvodno izkustveno zdravljenje pri prizadetih bolnikih v dobi VOB pogosto zahteva uporabo antibiotikov najširšega spektra, zato je hitra identifikacija povzročiteljev bolezni in poznavanje občutljivosti za protimikrobna zdravila ključna za uspešno zdravljenje.

Standardne mikrobiološke tehnike kultivacije, identifikacije povzročiteljev bolezni in testiranja protimikrobne občutljivosti so še vedno časovno zahtevne, zato so za klinično delo vse bolj privlačne tudi hitre diagnostične metode.

Testi, ki jih opravimo ob bolniku (POCT), in nove tehnike, ki jih uporabljajo v mikrobiologiji, kot so molekularni testi, skrajšujejo čas do identifikacije povzročitelja in zaznajo genske zapise za označevalce odpornosti proti pogosto uporabljenim protimikrobnim zdravilom (PNA-FISH, QuickFISH, Gene Xpert MRSA Verigene Gram-positive in Verigene Gram-negative, MALDI-TOF, FilmArray) in že pomembno vplivajo na zdravljenje bolnikov. Čas izvajanja molekularnih tehnik tako lahko traja med 30 min do 2,5 ure (slika 2).

| <b>Test</b>            | <b>Izoliran patogen</b>   | <b>Mehanizem odpornosti</b> | <b>Čas do izvida (po izvidu pozitivne hemokulture)</b> |
|------------------------|---|-----------------------------|--|
| <b>PNA-FISH</b>        | <b>Gram pozitivni</b> <i>Staphylococcus aureus</i> in koagulaza-negativni stafilokoki<br><i>Enterococcus faecalis</i> in ostali enterokoki<br><b>Gram negativni</b> <i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Ne                          | 1.5-3 h  |
| <b>QuickFISH</b>       | <b>Gram pozitivni</b> <i>Staphylococcus aureus</i> in koagulaza-negativni stafilokoki<br><i>Enterococcus faecalis</i> in ostali enterokoki<br><b>Gram negativni</b> <i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Ne                          | < 30 min   |
| <b>Gene Xpert MRSA</b> | <i>Staphylococcus aureus</i>  | mecA                        | <1h  |

| Test                           | Izoliran patogen  | Mehanizem odpornosti  | Čas do izvida (po izvidu pozitivne hemokulture) |
|--------------------------------|---|---|---|
| <b>Verigene Gram-pozitivni</b> | <i>Staphylococcus aureus</i> in koagulaza-negativni stafilokoki <i>Streptococcus spp.</i> <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> <i>Listeria spp</i>  | mecA, vanA, vanB  | 2,5 h   |
| <b>Verigene Gram-negativni</b> | <i>E. coli</i> , <i>Shigella spp.</i> <i>K. pneumonia</i> , <i>K. oxytoca</i> <i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Enterobacter spp</i>   | KPC, NDM, CTX-M, VIM, IMP, OXA                                    | 2h  |
| <b>MALDI-TOF</b>               | Gram-pozitivni, Gram- negativni, mikobakterije  | Različni  | 10-30 min                                       |
| <b>FilmArray (BCID)</b>        | Gram pozitivni <i>S. aureus</i> in ostali stafilokoki <i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Listeria monocytogenes</i><br>Gram negativni <i>Hemophilus influenza</i> <i>Neisseria meningitides</i> <i>Enterobacter cloacae complex</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Proteus spp.</i> | mecA, vanA, vanB<br>IMP, KPC, NDM, VIM, OXA-48-like, mcr-1, CTX-M | 1h  |

Slika 2: Pregled nekaterih molekularnih testov

PNA-FISH – peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization; Quick FISH – quick fluorescent in situ hybridization; MALDI-TOF – matrix assisted laser desorption ionization – time of flight; BCID – blood culture identification; MRSA – proti metilicinu odporen *Staphylococcus aureus*.

Diagnostika ob bolniku (POCT) pomembno vpliva na obravnavo bolnika. Rezultati testiranja so znani v približno 15 minutah. Diagnostični testi morajo biti natančni, hitri, občutljivi in specifični. Prenosni testi, ki ne zahtevajo tehničnega znanja in uporabljajo toplotno stabilne reagente, omogočajo testiranje POCT na zahtevo, so stroškovno učinkoviti, primerni za širok spekter kliničnih vzorcev (20). Med primere POCT štejemo hitre imunološke teste na osnovi lateralnega vleka (LFIA test): hitri streptokokni test (GAS antigen), test

na infekcijsko mononukleozo (heterofilna protitelesa), test na *Helicobacter pylori* (IgG protitelesa), test na influenco A in B (antigen), respiratorni sincicijski virus (antigen), HIV-1 in HIV-2 (protitelesa), adenovirus (antigen), in drugi. Primeri POCT, ki temeljijo na biokemičnih metodi so recimo *Helicobacter pylori* (encim ureaza), influenza A in B (encim nevraminidaza), okužbe sečil (encim katalaza) (21).

## **PODROČJA NADZOROVANE RABE DIAGNOSTIČNIH METOD**

Razlogi za neupoštevanje načel NRDM v klinični praksi so (v nekaterih državah) odsotnost oz. slaba dostopnost dobre klinične mikrobiološke diagnostike, nepoznavanje smernic, neustrezna interpretacija mikrobioloških rezultatov, ne prepoznavanje bolezni in pomanjkljivo usposobljeno osebje.

Na oddelkih za kritično bolne (EIT) je verjetnost neustreznega predpisovanja protimikrobnih zdravil večja kot na ostalih oddelkih. Glede na literaturo do 50 % bolnikov na oddelkih za intenzivno zdravljenje prejema antibiotike zaradi suma na pljučnico, povezano z mehanskim predihavanjem, čeprav ne dosejajo kriterijev za diagnozo (22). Razlog je najverjetneje velika umrljivost bolnikov s pljučnico v EIT, kadar se pri takih bolnikih odloži ustrezno protimikrobno zdravljenje (23) in je zato prag za uvedbo protimikrobnega zdravljenja pogosto nizek.

Pomembna je tudi pravilna interpretacija kužnin iz respiratornih vzorcev pri kritično bolnih v izogib zdravljenju zgolj kolonizacije respiratornega trakta in ne okužbe (23, 24). Diagnoza pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, je klinična, radiološka in mikrobiološka. Zanj so značilni novonastali produktivni, gnojni sekret dihal s prisotnostjo bakterij, značilen avskultatorni izvid nad pljuči ter novonastali infiltrati na rentgenski sliki pljuč. Občutljivost radioloških in vsaj enega od kliničnih kriterijev je velika, specifičnost pa majhna. Tudi osamitev bakterij iz izmečka oziroma aspirata sapnice pri bolnikih, ki so mehansko predihavani, nima velike specifične vrednosti (25).

Odvzem HK brez jasnih indikacij za okužbo krvi ali žilnih katetrov vodi v neracionalno rabo antibiotikov, podaljša bolnišnično zdravljenje in stroške zdravljenja (24, 26). Glede na literaturo je 5–15 % odvzetih HK pozitivnih, od teh je do 56 % okužb krvi, pri ostalih gre za kontaminacijo (27). HK je nujno odvzeti pri vseh bolnikih s sumom na sepso oziroma septični šok, endokarditis in druge znotraj žilne okužbe (28), pri sumu na spondilodiscitis, okužbe osrednjih žilnih katetrov, epiduralni absces, gnojni meningitis, pri hudi pljučnici itd.

Ključna pa je ustrezna izvedba odvzema HK – aseptičen poseg, enkratna punkcija periferne vene (razen ob sumu okužbo osrednjega katetra), optimalno pred uvedbo protimikrobnega zdravljenja, odvzem vsaj dveh ali treh parov HK

(poveča občutljivost preiskave). Na ta način zmanjšamo kontaminacijo, ki ob nepravilni interpretaciji lahko vodi v prekomerno rabo antibiotikov.

Asimptomatska bakteriurija je eden najpogostejših vzrokov za neracionalno rabo protimikrobnih zdravil (29). Odločitev o odvzemu urinokulture mora temeljiti ob jasnem kliničnem sumu na okužbo sečil (OS), da bi se izognili nepotrebnemu testiranju, pretirani uporabi protimikrobnih zdravil, pojavo odpornosti in zapletom, kot sta klostridijska driska in ostali neželeni dogodki, povezani z zdravili (30–32). Izjema so imunsko oslabei bolniki, kot so nevtropenični bolniki, bolniki s presajeno ledvico, bolniki pred urološkimi posegi, nosečnice in otroci (30).

Odsotnost piurije in bakteriurije ima negativno napovedno vrednost 97–100 % za OS (30, 33). Netipična ali zabrisana klinična slika OS je lahko prisotna pri kritično bolnih, še posebej ob prisotnosti urinskega katetra. Bakteriurija, povezana s urinskim katetrom, je zelo pogosta (narašča 3–5 % z vsakim dnevom) (31). Praviloma gre za kolonizacijo in ne OS, ki ne potrebuje zdravljenja.

Hitra in natančna diagnostična orodja so ključna za potek zdravljenja pri okužbah osrednjega živčnega sistema (OŽS), kot sta meningitis in encefalitis. Z 90-odstotno natančnostjo in v roku ene ure z molekularno mikrobiološko preiskavo dokažemo povzročitelje v cerebrospinalni tekočini (CSF) (34). Je bolj občutljiva metoda, zazna manjše koncentracije mikroorganizma in je uporabna pri bolnikih, ki so pred lumbalno punkcijo prejeli protimikrobna zdravila (35). Lažno pozitivni rezultati pri bolnikih z majhno predtestno verjetnostjo vodijo v neustrezno interpretacijo in posledično neracionalno zdravljenje. Na področju diagnostike z mikromrežami (MicroArray metode) izdelanih smernic NRDM, podprtih z dokazi, še ni (36–39). Pomanjkljivost obstoječih molekularnih preiskav v klinični praksi je odsotnost podatkov o občutljivosti dokazanih bakterij.

Klostridijska driska je pogost zaplet protimikrobnega zdravljenja med hospitaliziranimi bolniki (40). Laboratorijska diagnostika temelji na dokazovanju toksina v vzorcu blata z encimsko imunskimi testi ali molekularno mikrobiološkimi metodami in na dokazu povzročitelja v kulturi. Zlati standard ostaja dokaz citotoksičnosti na celičnih kulturah, vendar je metoda zahtevna in zamudna in se izvaja le v posameznih referenčnih laboratorijih. Mikrobiološki pregled blata naj bo stopenjski, vključuje pa naj kultivacijo bakterijskih patogenov, pregled na CD (hitra detekcija toksina in kultura).

Občutljivost molekularnih tehnik je skoraj 100 %, medtem ko so testi, ki zaznajo toksin A/B ali glutamatno dehidrogenazo (GDH), manj občutljivi (med 50 % in 99 %).

V rutinski diagnostiki se široko uporabljajo tovrstni testi predvsem v sklopu laboratorijske diagnostike okužb s *C. difficile*. Dokazujemo lahko prisotnost



komponente celične stene glutamatno dehidrogenazo (GDH) in toksine A/B z encimsko imunskimi testi ali imunokromatografski testi. Prisotnost GDH sicer kaže na prisotnost *C. difficile* v vzorcu, vendar je treba izvesti še dokaz toksinov A/B z encimsko imunskimi testi, saj so klinično pomembni toksigeni sevi. Samostojni encimsko imunski testi za toksin A/B so premalo občutljivi (41).

Molekularna detekcija gena za toksin pri *C. difficile* je zelo hitra in dobro občutljiva metoda, ki se uporablja v rutinski diagnostiki okužb v številnih laboratorijih.

Več kot polovica bolnikov s pozitivnim izvidom NAAT (angl. *Nucleic Acid Amplification Test*) je koloniziranih s *C. difficile* in nima klostridijske driske (42, 43). Nujna je ustrezna interpretacija in uvedba antibiotičnega zdravljenja ob kliničnem sumu na klostridijsko drisko. Čeprav ima NAAT visoko občutljivost, lahko privede do velike stopnje lažno pozitivnih rezultatov in povečanih stroškov (43). Zaradi visokih stroškov in nerazpoložljivosti NAAT v državah z nižjim dohodkom so številni medicinski centri nizki občutljivosti nakljub uporabljali le toksinske imunske teste, kar pa lahko privede do velike stopnje lažno negativnih rezultatov in ima resne posledice za izide zdravljenja ter preprečevanje in obvladovanje okužb (44).

Študija analize stroškov, ki je primerjala več algoritmov za diagnosticiranje klostridijske driske, je pokazala, da je hitri toksinski imunski test in GDH, ki mu sledi NAAT, najboljši pristop za dokaz klostridijske driske in ima najnižje stroške, medtem ko ima samo NAAT najvišje stroške zdravljenja bolezni (45).

## IZZIVI

Pri izvajanju načel NRDM v različnih okoljih se soočamo s številnimi ovirami. V EIT, kjer je poraba protimikrobnih zdravil širokega spektra zelo velika, se zdravniki pogosto soočajo z zahtevnimi okoliščinami (klinična slika kritično bolnega bolnika, pridružena obolenja, kolonizacija z VOB), zato je izvajanje načel smotrne rabe protimikrobnih zdravil v tem okolju zelo trd oreh.

Smernice NRDM naj zajamejo optimalno strategijo testiranja, ki zmanjšuje število nepotrebnih preiskav in posledično neustrezno zdravljenje, ne da bi pri tem ogrožala kritične bolnike (46).

## ZAKLJUČEK

Kljub jasni potrebi po razvoju novih antibiotikov za zdravljenje okužb, povzročenih z VOB, bo v boju proti večkratno odpornim mikroorganizmom potreben celosten in raznolik pristop, ki vključuje tudi cepljenje in razvoj novih diagnostičnih metod. Cepljenje omeji širjenje odpornega patogena in zmanjša

potrebo po antibiotični terapiji, glavna vzroka pojava in širjenja VOB (11). Smernice NRDM naj zajamejo optimalno strategijo uporabe diagnostičnih metod, ki zmanjšuje število nepotrebnih preiskav in posledično neustrezno zdravljenje, ne da bi pri tem ogrožala bolnike (46).

## LITERATURA

1. Micoli F, Bagnoli F, Rappuoli R, Serruto D. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. Vol. 19, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2021. p. 287–302.
2. Bloom DE, Black S, Salisbury D, Rappuoli R. Antimicrobial resistance and the role of vaccines. Vol. 115, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences; 2018. p. 12868–71.
3. Rosini R, Nicchi S, Pizza M, Rappuoli R. Vaccines Against Antimicrobial Resistance. *Front Immunol*. 2020 Jun 3;11:520949.
4. Frost I, Sati H, Garcia-Vello P, Hasso-Agopsowicz M, Lienhardt C, Gigante V, et al. The role of bacterial vaccines in the fight against antimicrobial resistance: an analysis of the preclinical and clinical development pipeline. Vol. 4, *The Lancet Microbe*. Elsevier Ltd; 2023. p. e113–25.
5. Klugman KP, Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. Vol. 115, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences; 2018. p. 12896–901.
6. Kennedy DA, Read AF. Why the evolution of vaccine resistance is less of a concern than the evolution of drug resistance. Vol. 115, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences; 2018. p. 12878–86.
7. Alghamdi S. The role of vaccines in combating antimicrobial resistance (AMR) bacteria. Vol. 28, *Saudi Journal of Biological Sciences*. Elsevier B.V.; 2021. p. 7505–10.
8. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Sep;50 Suppl S1:49–59.
9. Campfield B, Chen K, Kolls JK. Vaccine approaches for multidrug resistant Gram negative infections. Vol. 28, *Current Opinion in Immunology*. Elsevier Ltd; 2014. p. 84–9.
10. Eldridge GR, Hughey H, Rosenberger L, Martin SM, Shapiro AM, D'Antonio E, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted *Escherichia coli* adhesin vaccine in healthy women with and without histories of recurrent urinary tract infections: results from a first-in-human phase 1 study. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(5):1262–70.
11. Costanzo V, Roviello GN. The Potential Role of Vaccines in Preventing Antimicrobial Resistance (AMR): An Update and Future Perspectives. Vol. 11, *Vaccines*. MDPI; 2023.
12. Elbehiry A, Marzouk E, Moussa I, Mushayt Y, Algarni AA, Alrashed OA, et al. The Prevalence of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Its Vaccination Status among Healthcare Providers. *Vaccines* (Basel). 2023 Jun 28;11(7):1171.
13. Redfield RR, Khabbaz R. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs is a publication of The National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases within the Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention CORE ELEMENTS OF HOSPITAL ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAMS [Internet]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>.

14. World Health Organisation. (2016). Diagnostic stewardship A guide to implementation in antimicrobial resistance surveillance sites.
15. Pickens CI, Wunderink RG. Principles and Practice of Antibiotic Stewardship in the ICU. Vol. 156, Chest. Elsevier Inc; 2019. p. 163–71.
16. Schouten J, De Waele J, Lanckohr C, Koulenti D, Haddad N, Rizk N, et al. Antimicrobial stewardship in the ICU in COVID-19 times: the known unknowns. Vol. 58, International Journal of Antimicrobial Agents. Elsevier B.V.; 2021.
17. Daley P, Garcia D, Inayatullah R, Penney C, Boyd S. Modified Reporting of Positive Urine Cultures to Reduce Inappropriate Treatment of Asymptomatic Bacteriuria among Nonpregnant, Noncatheterized Inpatients: A Randomized Controlled Trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Jul 1;39(7):814–9.
18. Kenea B, Richert ME, Claeys KC, Shipper A, Sullivan K V., Schrank GM, et al. Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnostic Test Stewardship and Relevance of Culturing Practices. Vol. 21, Current Infectious Disease Reports. Springer; 2019.
19. Vlieghe ER, Phe T, De Smet B, Chhun Veng H, Kham C, Lim K, et al. Bloodstream Infection among Adults in Phnom Penh, Cambodia: Key Pathogens and Resistance Patterns. *PLoS One*. 2013 Mar 29;8(3).
20. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, Hanson KE, May L, Quinn TC, et al. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. Vol. 57 Suppl 3, Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013.
21. Kozel TR, Burnham-Marusch AR. Point-of-Care Testing for Infectious Diseases: Past, Present, and Future. *J Clin Microbiol*. 2017 Aug;55(8):2313–2320.
22. Swoboda SM, Dixon T, Lipsett PA. Can the Clinical Pulmonary Infection Score Impact ICU Antibiotic Days? Vol. 7, SURGICAL INFECTIONS. 2006.
23. Nussenblatt V, Avdic E, Berenholtz S, Daugherty E, Hadhazy E, Lipsett PA, et al. Ventilator-Associated Pneumonia: Overdiagnosis and Treatment Are Common in Medical and Surgical Intensive Care Units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Mar;35(3):278–84.
24. Morgan DJ, Malani P, Diekema DJ. Diagnostic stewardship - leveraging the laboratory to improve antimicrobial use. Vol. 318, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2017. p. 607–8.
25. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Vol. 50, European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2017.
26. Bates DW, Cook ; E Francis, Lee Goldman S,, Lee TH. Predicting Bacteremia in Hospitalized Patients A Prospectively Validated Model [Internet]. 1990. Available from: <https://annals.org>
27. Dargère S, Parienti JJ, Roupie E, Gancel PE, Wiel E, Smaiti N, et al. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: A prospective multicentre study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 Nov 1;20(11):O920–7.
28. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, Carroll KC, Desai S, Cosgrove SE. Does this patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutropenic inpatients. Vol. 71, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2020. p. 1339–47.
29. Zalmanovici Trestioreanu A, Lador A, Sauerbrun-Cutler MT, Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
30. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. Vol. 68, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2019. p. E83–E75.

31. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M; Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med.* 2002 Nov 14;347(20):1576–83.
32. Hansson S, Jodal U, Lincoln K, Svanborg-Edén C. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II-- Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. *BMJ.* 1989 Apr 1;298(6677):856–9.
33. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clinical Infectious Diseases.* 2004 Apr 15;38(8):1150–8.
34. Tansarli GS, Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection.* Elsevier B.V.; 2020. p. 281–90.
35. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. Vol. 10, *The Lancet Infectious Diseases.* 2010. p. 32–42.
36. Gaensbauer JT, Birkholz M, Pfannenstern K, Todd JK. Herpes PCR testing and empiric acyclovir use beyond the neonatal period. *Pediatrics.* 2014 Sep 1;134(3):e651–6.
37. Patel R, Fang FC. Diagnostic Stewardship: Opportunity for a Laboratory-Infectious Diseases Partnership. *Clinical Infectious Diseases.* 2018 Aug 16;67(5):799–801.
38. Goodlet KJ, Tan E, Knutson L, Nailor MD. Impact of the FilmArray meningitis/encephalitis panel on antimicrobial duration among patients with suspected central nervous system infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021 Aug 1;100(4).
39. McGlynn EA, McDonald KM, Cassel CK. Measurement is essential for improving diagnosis and reducing diagnostic error a report from the institute of medicine. Vol. 314, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* American Medical Association; 2015. p. 2501–2.
40. Dubberke ER, Wertheimer AI. Review of Current Literature on the Economic Burden of Clostridium difficile Infection . *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Jan;30(1):57–66.
41. Song Y, Garg S, Girotra M, Maddox C, Von Rosenvinge EC, Dutta A, et al. Microbiota dynamics in patients treated with fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. *PLoS One.* 2013 Nov 26;8(11).
42. Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA, Leslie JL, Chin DL, Wang S, et al. Overdiagnosis of clostridium difficile infection in the molecular test era. *JAMA Intern Med.* 2015 Nov 1;175(11):1792–801.
43. Lee HS, Plechot K, Gohil S, Le J. Clostridium difficile: Diagnosis and the Consequence of Over Diagnosis. Vol. 10, *Infectious Diseases and Therapy.* Adis; 2021. p. 687–97.
44. Ramos CP, Lopes EO, Diniz AN, Lobato FCF, Vilela EG, Silva ROS. Evaluation of glutamate dehydrogenase (GDH) and toxin A/B rapid tests for Clostridioides (prev. Clostridium) difficile diagnosis in a university hospital in Minas Gerais, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology.* 2020 Sep 1;51(3):1139–43.
45. Cançado GGL, Abreu ES de, Nardelli MJ, Serwa P, Brachmann M. A cost of illness comparison for toxigenic Clostridioides difficile diagnosis algorithms in developing countries. *Anaerobe.* 2021 Aug 1;70.
46. Zakhour J, Haddad SF, Kerbage A, Wertheim H, Tattevin P, Voss A, et al. Diagnostic stewardship in infectious diseases: a continuum of antimicrobial stewardship in the fight against antimicrobial resistance. Vol. 62, *International Journal of Antimicrobial Agents.* Elsevier B.V.; 2023.

## DEKOLONIZACIJA NOSILCEV MRSA V DOMAČEM OKOLJU

### **DECOLONIZATION TREATMENT OF MRSA CARRIERS IN THE HOME ENVIRONMENT**

Sabina Ratajc, Pamela Križan, Marija Klasinc

#### **IZVLEČEK**

Članek obravnava problematiko proti meticilinu odporne bakterije *Staphylococcus aureus* (MRSA). Pojavnost MRSA v zadnjih letih narašča, kar se odraža na zdravstvenem sistemu, povečani smrtnosti in bremenu za zdravstveno oskrbo. Govori tudi o dejavnih tveganja za nosilstvo MRSA, ki vključujejo bolnišnično zdravljenje, prisotnost katetrov, rane, umetno predihavanje, kirurške posege in drugo. V nadaljevanju članek obravnava postopek dekolonizacije MRSA kot eno od strategij za nadzor in preprečevanje širjenja bakterije. Poudarja, da enotnega optimalnega režima dekolonizacije ni, in predstavlja smernice za izvajanje dekolonizacije, vključno s priporočili za uporabo dekolonizacijskih sredstev, kot sta mupirocin in klorheksidin.

Članek prav tako analizira rezultate dekolonizacije pacientov v UKC Maribor med januarjem in junijem 2023 ter ugotavlja stopnjo uspešnosti dekolonizacije, dejavnike tveganja in učinkovitost pri pacientih s predhodno okužbo. Rezultati kažejo, da je bila dekolonizacija pri večini pacientov uspešna. Poglavitni razlog za neuspešnost pri dekolonizaciji MRSA je nenatančnost izvajanja postopka.

Sklep članka poudarja pomembnost nadzora nad MRSA in dosledno izvajanje dekolonizacije za zmanjševanje tveganja za okužbo in širjenje te odporne bakterije.

**Ključne besede:** *Staphylococcus aureus*, MRSA, nosilstvo, dekolonizacija, klorheksidin, mupirocin.

## ABSTRACT

This article addresses the issue of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The incidence of MRSA has been on the rise in recent years, impacting the healthcare system with increased mortality rates and a burden on healthcare provision. It also discusses the risk factors for MRSA carriage, which include hospitalization, the presence of catheters, wounds, artificial ventilation, surgical procedures, and others. The article delves into the process of MRSA decolonization as one of the strategies to control and prevent bacterial spread. It emphasizes that there is no single optimal decolonization regimen and provides guidelines for conducting decolonization, including recommendations for the use of decolonizing agents such as mupirocin and chlorhexidine.

Furthermore, the article analyzes the results of patient decolonization at the University Medical Centre Maribor between January and June 2023, assessing the success rate of decolonization, risk factors, and the effectiveness in patients with prior infections. The results indicate that decolonization was successful in the majority of patients. The primary reason for decolonization failure with MRSA is attributed to the inaccuracies in the execution of the procedure.

In conclusion, this article underscores the importance of MRSA control and consistent implementation of decolonization to reduce the risk of infection and the spread of this resistant bacteria.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, MRSA, carriage, decolonization, mupirocin, chlorhexidine.

## IZHODIŠČA

*S. aureus* je bakterija, ki je naravno prisotna na koži 20–30 % populacije in je najpogostejši bakterijski povzročitelj okužb pri človeku (1). MRSA (angl. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) je kratica za bakterijo *Staphylococcus aureus*, ki je odporna proti antibiotiku meticilinu (ali oksacilinu). Dejavnik tveganja za nastanek odpornosti predstavlja uporaba antibiotikov. Proti meticilinu odporne bakterije *Staphylococcus aureus* delimo po načinu okužbe oziroma kolonizacije. Če je do te prišlo med hospitalizacijo, ali v povezavi z zdravljenjem v zdravstveni ustanovi, govorimo o HA-MRSA (angl. hospital-acquired MRSA). Kadar gre za okužbo oziroma kolonizacijo, pridobljeno v domačem okolju, brez predhodne povezave z bolnišnico ali drugim zdravljenjem, govorimo o CA-MRSA (angl. community-acquired MRSA). Okužbe s CA-MRSA se najpogosteje pojavljajo v skupnostih, kjer ljudje sobivajo ali so fizično aktivni. To so na primer vrtci, šole, zapori ali fitnessi (2).

Okužba/kolonizacija z MRSA je možna tudi v povezavi s sesalci in živili živalskega izvora. V tem primeru govorimo o LA-MRSA (ang. livestock-associated MRSA). Prenos MRSA je kontakten, neposredno s telesnim stikom z okuženim/koloniziranim ali posredno preko kontaminiranih površin (3).

Zaskrbljujoče dejstvo je pojav in širjenje sevov MRSA, odpornih proti antibiotikom, ki so trenutno v uporabi kot terapevtsko sredstvo proti MRSA. Sem spadajo daptomicin, linezolid in vankomicin. Proti tem antibiotikom so odpornost razvili tudi že številni enterokoki (4).

Študije kažejo, da se je pojavnost MRSA v zadnjih letih znatno povečala. Okužbe, ki jih povzroča MRSA, predstavljajo veliko breme za zdravstveni sistem in vplivajo na porast smrtnosti. V ZDA je MRSA vzrok za smrt približno 20.000 hospitaliziranih pacientov letno; približno toliko je smrti zaradi AIDS (5).

MRSA je odgovoren za znatno obolevnost, umrljivost in posledično za povečane stroške zdravstvenega varstva. Nosilstvo MRSA poveča tveganje za kasnejši razvoj invazivne okužbe za 10 % – 30 % (6). Poleg tega lahko kolonizirani in okuženi pacienti delujejo kot rezervoarji za širjenje MRSA v bolnišnicah in ustanovah dolgotrajne oskrbe, kot so domovi za ostarele (7).

Dejavniki tveganja za nosilstvo MRSA so dolgotrajno bolnišnično zdravljenje, večkratna hospitalizacija, prisotnost vstavljenih katetrov (urinski, žilni), prisotnost kroničnih ran ali poškodovana koža (razjede, fistule, stome), umetno predihavanje, kirurški posegi, v preteklosti izoliran MRSA ter predhodno bivanje v skupnem gospodinjstvu z osebo, ki je kolonizirana z MRSA (8).

Redno odzemanje nadzornih kužnin nam omogoča odkrivanje MRSA pacientov, ki so bili kolonizirani med hospitalizacijo. Najpogosteje se kolonizacija z MRSA pojavi v nosnicah. Zaradi tega se nos šteje kot primarno mesto za odvzem nadzornih kužnin. Druga odvzemna mesta predstavljajo še koža (dimlje, pazduhe, perinej), morebitne rane, izhodna mesta za drenaže (npr. traheostomska cev), žrelo in perianalni predel (9). MRSA najdlje ostane v nosno-žrelnem prostoru, tamkajšnja temperatura in vlažnost mu omogočata ugodne pogoje za pritrnitev in razmnoževanje. Umivanje nosu v večini primerov ni del vsakodnevne higiene, tako da na ta način ne moremo vplivati na zmanjšanje števila mikroorganizmov v njem. Povprečno kolonizacija z MRSA traja okoli 40 mesecev. Večina pacientov se sčasoma zaradi preraščanja druge bakterijske flore sama dekolonizira. Nekatere osebe pa ne glede na izpostavljenost nikoli ne postanejo nosilci stafilokokov v nosu (10).

Nedavne raziskave kažejo na vedno večje število kolonizacij MRSA v ustni votlini. Slaba ustna higiena je velikokrat spregledan dejavnik tveganja za kolonizacijo z MRSA. Raziskave so pokazale, da MRSA prednostno kolonizira površine zobnih protez v ustih. Približno 10 % pacientov z ustno protezo je

koloniziranih z MRSA, le-ta pa je odporen na standardna sredstva za čiščenje protez. Kolonizacija v ustni votlini je rezervoar za poznejšo kolonizacijo drugih delov telesa ali za navzkrižno okužbo drugih ljudi. Kolonizacija iz ustne votline lahko preko orofarinksa preide v nos, preko kontakta pa na kožo in kožne gube (4).

Dekolonizacija MRSA je postopek, ki se izvaja za zmanjšanje in odpravo tveganja za okužbo s tem odpornim sevom bakterije.

Predstavlja eno od strategij za nadzor in preprečevanje MRSA. Dekolonizacija ima dvojni namen, saj lahko zmanjša tveganje za okužbo z MRSA pri posameznih nosilcih, prav tako pa z odpravo rezervoarja prepreči širjenje MRSA. Čeprav poznamo različne protokole dekolonizacije, nobeden od teh ni popolnoma uspešen, zato težko govorimo o optimalnem režimu (7).

Smernice za preprečevanje in obvladovanje MRSA v zdravstvenih ustanovah iz leta 2021 priporočajo, da se kot glavni učinkovini za dekolonizacijo uporabljata mupirocin in klorheksidin. Če pa se mupirocin zaradi odpornosti izkaže za neučinkovitega, priporočajo uporabo alternativnih sredstev, kot je na primer oktenidin. Študije so pokazale, da je zgolj dekolonizacija nosnic, brez dekolonizacije kože, neučinkovita. Zato je postopek dekolonizacije smiselno izvajati celostno (11).

Za dekolonizacijo kože se priporoča uporaba 4 % klorheksidina. Postopek se izvede tako, da se sprva koža navlaži z vodo, nato se po celotni površini telesa (tudi na laseh) nanese antiseptično milo na bazi klorheksidina, pri tem se ne sme pozabiti na pazduhe, dimlje in perinej. Milo se pusti učinkovati 1–3 min in se nato spere. Po izvedeni dekolonizaciji kože se pacient obriše s čisto, dnevno svežo brisačo in obleče čisto, dnevno sveže perilo. Prav tako dnevno zamenja posteljno perilo (11).

Če se dekolonizacija izvaja brez umivanja, se za to priporoča uporaba 2 % klorheksidinskih robčkov. Z robčki se obriše celotna površina telesa, ki se po aplikaciji ne spirata (11).

Smernice priporočajo, da dekolonizacija traja 5 dni oziroma po navodilih dekolonizacijskih sredstev. Priporočajo tudi redno in učinkovito čiščenje bivalnega prostora in pogosto dotaknjenih predmetov z navadnimi čistilnimi sredstvi. Po opravljeni dekolonizaciji je po dveh ali treh dneh treba odvzeti nadzorne kužnine (11).

Kot najučinkovitejše sredstvo za dekolonizacijo MRSA v nosnicah se je izkazal mupirocin. Raziskave so pokazale, da se je odpornost MRSA nanj pojavila ob univerzalni uporabi po obdobju 3 let. Zato je ključnega pomena smotrna raba antibiotika (9).



Učinkovito dekolonizacijsko sredstvo za žrelo je ustna voda z 0,2 % deležem klorheksidina. Dekolonizacija žrela z 0,2 % klorheksidinom v kombinaciji z 2 % mupirocinom v nosnicah se je izkazala v 65 % kot učinkovit postopek za dekolonizacijo celotnega zgornjega respiratornega sistema (4).

Sobivanje s kolonizirano osebo predstavlja dejavnik tveganja za prenos na druge člane gospodinjstva. Možnost prenosa se znatno zmanjša z ustrezno higieno rok – s temeljitim umivanjem z milom in toplo vodo ali razkuževanjem po vsakem kontaktu s koloniziranim. Ob prisotnosti kožnih sprememb pri koloniziranem pacientu je potrebno ustrezno oskrbovanje kožnih sprememb – po navodilih zdravnika. NIJZ priporoča, da se uporabljene preveze zavije v plastične vrečke in odvrže v komunalne odpadke. Priporoča tudi redno pranje umazanega perila nad 60 stopinj Celzija. Opozarja pa tudi na umivanje/razkuževanje rok po vsakem rokovanju z umazanim perilom (2).

Študija, izvedena na Nizozemskem, kot glavni dejavnik tveganja za neuspešno dekolonizacijo navaja zanemarjanje testiranja drugih članov gospodinjstva. Kot pacienti z najslabšo prognozo za uspešno dekolonizacijo pa veljajo otroci in begunci, ki živijo v azilnih domovih (12).

## **METODE**

V UKC Maribor se redno izvaja dekolonizacija pacientov z MRSA. Za namen predstavitve smo primerjali način izvedbe dekolonizacije v UKC Maribor s tujo literaturo. Izvedli smo analizo izvedenih dekolonizacij, dekoloniziranih pacientov in proučili uspešnost v obdobju od 1. 1. 2023 do 30. 6. 2023. Pri pregledu podatkov smo kot dejavnike, ki vplivajo na učinkovitost dekolonizacije, upoštevali število izvedenih dekolonizacij, starost pacientov, učinkovitost pri pacientih s predhodno okužbo ter mesto kolonizacije.

## **REZULTATI**

V UKC Maribor se kot nadzorne kužnine kot MRSA odvezemajo brisi nosu, žrela in kože. V preteklosti se je nadzorna kužnina kožne gube pogosto odvezemala s peritoneja, vendar se zaradi večje možnosti tamkajšnje kontaminacije priporoča odvzem s pazdušne ali dimeljske kožne gube.

Za izvedbo dekolonizacije se zdravnik za obvladovanje bolnišničnih okužb odloči na podlagi predvidevanja pacientove zmožnosti za izvedbo.

Če zdravnik za obvladovanje bolnišničnih okužb oceni, da je pacient primeren za izvedbo dekolonizacije in jo bo opravljal v domačem okolju, pacienta pozove na ambulantni posvet. Na posvetu mu razloži postopek izvedbe, pomembnost natančnosti le-te in mu preda sredstva za dekolonizacijo. Pacient ob posvetu

prejme 0,5 l antiseptičnega mila, 1 l antiseptične ustne vode in 3 g tubo antibiotičnega mazila za notranjost nosnic.

Dekolonizacijo na domu pacient izvede v celoti sam ali s pomočjo svojcev ali patronažne službe po dogovorjenem protokolu.

Dekolonizacijo kože pacient izvaja 1 x dnevno z umivanjem telesa s 4 % klorheksidinskim milom. Postopek poteka tako, da si pacient telo zmoči in nato nanese antiseptično milo. Lahko si pomaga z gobico, ki jo dnevno zavrže. Nanos izvaja po naslednjem zaporedju: sprednji del trupa, obe roki po celi dolžini, pazduhi, nohti, hrbet, predeli genitalij, nogi po celi dolžini. Antiseptično milo na telesu pusti učinkovati vsaj 1 minuto, nato ga spere pod tekočo vodo. Za brisanje telesa dnevno uporabi svežo brisačo. Po tuširanju se obleče v dnevno sveže perilo. Nohte mora imeti na kratko prstrižene. Dnevno mora z antiseptičnim milom umivati tudi obraz. Pri tem si lahko pomaga z umivalno krpico, ki jo po uporabi zavrže. Začne tako, da krpico spere pod vodo, jo ožme in nanjo nanese približno 30 ml antiseptičnega mila. Pri nanosu upošteva naslednje zaporedje: predel oči od zunaj navznoter, čelo, lica, brada in predel okoli ust, nos, ušesa, vrat. Pri nanosu okoli oči mora paziti, da milo ne pride v stik z očmi. Antiseptično milo pusti učinkovati vsaj 1 minuto in ga spere z vodo. Obraz obriše s svežo brisačo. Dekolonizacija las poteka na podoben način. Lase zmoči, nanje nanese med 20 ml in 40 ml antiseptičnega mila in vsaj eno minuto vtira v lasišče. Nato lasišče dobro spere in obriše s svežo brisačo.

Dekolonizacijo žrela pacient izvaja 3 x dnevno, najbolje po obroku, s predhodno ustrezno izvedeno ustno nego. Z dnevno svežo zobno ščetko si umije zobe ali zobno protezo. Dekolonizacija žrela se izvaja z ustno vodo z oktenidinom, ki jo pacient po izvedbi ustne nege grgra vsaj 1 min, vendar ne več kot 5 min. Če uporablja zobno protezo, jo pred grgranjem odstrani, razkuži z antiseptično ustno vodo in čez noč pusti namočeno v njej. Posodo, v kateri se je zobna proteza čez noč namakala, je po uporabi treba očistiti in razkužiti.

Dekolonizacijo nosu pacient izvede z aplikacijo antibiotičnega mazila z 2 % koncentracijo mupirocina v nosnici. Predhodno si očisti nos, na kar si iz tube antibiotika iztisne 0,5 cm mazila na vatirano palčko ali prst. To nanese približno 1 cm globoko v nosnico. Postopek ponovi še v drugi nosnici, za katero uporabi novo vatirano palčko oziroma opere roke. Nosnici od zunaj s prstom nežno masira od spodaj navzgor in sočasno diha skozi nos, da se mazilo sorazmerno razporedi po nosni sluznici. To izvaja 3 x dnevno.

Pacient mora vsakodnevno menjavati posteljno in osebno perilo. Predmete, ki jih pogosto uporablja (GSM, očala, brivnik, nakit, glavnik, sušilnik za lase, računalnik ...), po uporabi razkuži ali vsaj očisti. Uporabljati mora britvice za enkratno uporabo, prav tako pa ne sme uporabljati dezodorantov s krogličnim mehanizmom ali mazil v posodah. Prostore in predmete, ki jih vsakodnevno

uporablja, dnevno temeljito očisti z gospodinjskimi čistili. V času dekolonizacije lahko otroci uporabljajo le tiste igrače, ki omogočajo dnevno čiščenje (npr. s pranjem v pomivalnem ali pralnem stroju) in razkuževanje (npr. z alkoholom za površine). Vseh ostalih igrač v času postopka otroci ne uporabljajo. Pred ponovno uporabo (po končani dekolonizaciji) jih je treba temeljito očistiti in razkužiti.

V UKC Maribor kot dodatno sredstvo za dekolonizacijo priporočamo uporabo zobne paste s klorheksidinom.

Vsa sredstva za dekolonizacijo, z izjemo klorheksidinske zobne paste, pacient prejme na posvetu z zdravnikom v Ambulanti za obvladovanje bolnišničnih okužb. Zobno pasto kupi sam v lekarni ali specializiranih trgovinah.

Tretji dan po zaključeni izvedbi dekolonizacije se odvzamejo prve nadzorne kužnine. Če v treh zaporednih vzorcih nadzornih kužnin v razmaku enega tedna in ob odsotnosti antibiotične terapije prisotnosti MRSA ne dokažemo, velja, da pacient ni več nosilec MRSA.

Nadzorne kužnine odvezamo v ambulanti, v primeru omejene gibljivosti pacienta pa s pomočjo patronažne službe v domačem okolju.

V obdobju med 1. 1. 2023 in 30. 6. 2023 je v UKC Maribor bilo hospitaliziranih 124 pacientov, koloniziranih z MRSA. Novoodkritih pacientov, obravnavanih v sklopu ambulantnih obravnav z MRSA, je bilo 12. Pri teh se je kolonizacija z MRSA odkrila brez odvzema nadzornih kužnin – v kliničnem vzorcu.

Na Enoti za obvladovanje bolnišničnih okužb smo v tem obdobju dekolonizacijo MRSA svetovali pri 17 pacientih. Uspešno se je dekoloniziralo 11 pacientov z MRSA, neuspešnih pa je bilo 6. Med uspešnimi dekolonizacijami MRSA je bilo 8 pacientov, ki so postopek dekolonizacije izvedli 1 x, 3 pacienti pa so jo izvedli 2 x.

Povprečna starost uspešno dekoloniziranih pacientov znaša 54 let, medtem ko povprečna starost neuspešno dekoloniziranih 48 let.

Praviloma se postopek dekolonizacije ne izvede več kot 2 x. V kolikor je pacient po 2. opravljeni dekolonizaciji še vedno pozitiven na MRSA, se šteje kot trajni nosilec MRSA.

Pri dveh izmed dekoloniziranih pacientov je šlo za predhodno okužbo rane ali kože z MRSA. Dekolonizacija se je izvedla po kirurški sanaciji in antibiotičnem zdravljenju. Uspešno je dekolonizacijo opravil 29-letni pacient, pri katerem je šlo za absces, forunkel in celulitis. Dekolonizacija je bila neuspešna pri 74-letnemu pacientu, ki je imel z MRSA okuženo rano.

Izmed 17 dekoloniziranih pacientov v obdobju od 1. 1. 2023 do 30. 6. 2023 je bila MRSA prisotna 11-krat v nosu, 9-krat v žrelu in 5-krat na koži.

Dekolonizacija nosu je bila uspešna pri 9 pacientih, dekolonizacija žrela pri 4 pacientih ter dekolonizacija kože pri vseh 5 pacientih. Od tega je 8 pacientov imelo kolonizacijo z MRSA dokazano zgolj na enem mestu.

Zmanjšanje možnosti odpornosti na mupirocin se v UKC Maribor izvaja tudi z nadzorovanim dostopom do antibiotičnega mazila, ki ga ni mogoče kupiti in je dostopno le v bolnišnični lekarni. Če je pacientu predpisana dekolonizacija, mu sredstva predamo v ambulantni. V primeru kolonizacije z na mupirocin odpornim sevom MRSA se pacientu priporoča uporaba mazila z octenidinom.

## **RAZPRAVA, ZAKLJUČEK**

V obdobju med 1. 1. 2023 in 30. 6. 2023 je v UKC Maribor odstotek uspešno dekoloniziranih pacientov znašal 64,7 %. Od tega jih je po prvi dekolonizaciji bilo uspešnih 47,1 %, po drugi dekolonizaciji pa še dodatnih 17,6 %.

Dekolonizacija je bila neuspešna pri 35,3 % pacientih. Razlog za večino dekolonizacij z neuspešnim izidom je v nenatančnosti in v negativnem odnosu do dekolonizacije.

Dekolonizacija kože je bila uspešna v 100 %, dekolonizacija nosu v 81,8 % ter dekolonizacija žrela v 44,4 %. Iz rezultatov je vidimo, da je kolonizacija žrela najtrdovratnejša. Ustne vode z 0,2 % klorheksidinom v lekarnah ni na voljo. Eden izmed razlogov za slabši delež uspešnosti dekolonizacije žrela je tudi nezmožnost grgranja, ali pa pacient grgranje antiseptika izvaja prekratek čas. V večini primerov pacientom, ki ustreznega grgranja ne zmorejo, dekolonizacije ne svetujemo.

Z raziskavo nismo dokazali vpliva starosti na uspešnost dekolonizacije.

Kljub dokazani odsotnosti MRSA se ob ponovni izpostavljenosti dejavnikom tveganja (npr. sprejem v bolnišnico, antibiotična terapija) kolonizacija lahko ponovi. Ta raziskava nam ne da podatka o trajni uspešnosti dekolonizacije in o deležu rekoloniziranih v domačem okolju.

Pri izvedbi raziskave nismo imeli podatkov o načinu življenja pacientov in njihovi zmožnosti izvedbe postopka dekolonizacije. Smiselno bi bilo vključiti tudi socialno-ekonomski status dekoloniziranih pacientov.

## **LITERATURA**

1. Al Kindi A, Alkahtani AM, Naubega M et al. Staphylococcus aureus internalized by skin keratinocytes evade antibiotic killing [internet]. 2019 [citirano 2023 Avg 3]. Dosegljivo na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.02242/full>
2. NIJZ: MRSA domačega okolja (Community associated MRSA-CA MRSA). Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019 [citirano 2023 Jul 29] Dosegljivo na: [https://nijz.si/wp-content/uploads/2015/02/ca\\_mrsa\\_splet\\_1.pdf](https://nijz.si/wp-content/uploads/2015/02/ca_mrsa_splet_1.pdf)
3. NIJZ: Saphylococcus aureus MRSA in CA-MRSA [internet]. Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015 [citirano 2023 Avg 1]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/nalezljive-bolezni-od-a-do-z/staphylococcus-aureus-mrsa-in-ca-mrsa/>
4. Donkor ES, Kotey FCN. Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus in the Oral Cavity: Implications for Antibiotic Prophylaxis and Surveillance [internet]. 2020 [citirano 2023 Avg 2]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7739134/>
5. Dadashi M, Nasiri MJ, Fallah F et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Iran: A systematic review and meta-analysis [internet]. 2017 [citirano 2023 Avg 1]. Dosegljivo na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716519301997>
6. Poovelikunnel T, Gethin G, Humphreys H. Mupirocin resistance: clinical implications and potential alternatives for the eradication of MRSA [internet]. 2015 [citirano 2023 Jul 20]. Dosegljivo na: <https://academic.oup.com/jac/article/70/10/2681/829798>
7. Gilpin DF, Small S, Bakshi S et al. Efficacy of a standard methicillin resistant Staphylococcus aureus decolonisation protocol in routine clinical practice [internet]. 2010 [citirano 2023 Jul 19]. Dosegljivo na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670109005301>
8. Smolinger Galun M, Bolčević S, Vipavec Mahmutović A, Kotnik Kevorkijan B, et al (2021). Strokovna priporočila za izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja okužb povezanih z zdravstvom v socialnovarstvenih zavodih. 2006 [citirano 2023 Jul 20]; 29–30 Dosegljivo na: [https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/DELOVNA-TELESA/STROKOVNAPriporocila\\_2021\\_A4\\_web.pdf](https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/DELOVNA-TELESA/STROKOVNAPriporocila_2021_A4_web.pdf)
9. Calfee D, Salgado CS, Milstone AM et al. Strategies to prevent methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission and infection in acute hospitals: 2014 update. [internet]. 2014 [citirano 2023 Jul 22]. Dosegljivo na: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/strategies-to-prevent-methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-transmission-and-infection-in-acute-care-hospitals-2014-update/E4CB8361054B5FA8588CFB04C445682A>
10. Kreševič D. Obravnava pacientov z metiicilin odpornim Staphylococcus aureus (MRSA) v bolnišnici Sežana [raziskovalno delo]. Izola: Univerza na primorskem; 2010.
11. Coia JE, Wilson JA, Bak A et al. Joint healthcare infection society (HIS) and infection prevention society (IPS) guidelines for prevention and control methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in healthcare facilities [internet]. 2021 [citirano 2023 Jul 22]. Dosegljivo na: <https://www.his.org.uk/media/3139/mrsa-guideline-2021.pdf>
12. Yiek W, Tromp M, Strik-Albers R et al. Success rates of MRSA decolonization and factors associated with failure [internet]. 2022 [citirano 2023 Jul 24]. Dosegljivo na: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-022-01177-w>



# **NOVI ANTIBIOTIKI IN CEPIVA V BOJU PROTI ODPORNOSTI BAKTERIJ**

## **NOVEL ANTIBIOTICS AND VACCINES IN THE ERA OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE**

Nina Gorišek Miksić, Tanja Tomšič, Polonca Drogenik

### **IZVLEČEK**

Na področju razvoja protimikrobnih učinkovin smo že nekaj časa priča velikemu pomanjkanju novih učinkovin, hkrati pa v svetu narašča delež bakterij, ki so zelo odporne proti protimikrobnim zdravilom. Svetovna zdravstvena organizacija je prepoznala bakterije, proti katerim primanjkuje učinkovitih zdravil. Od leta 2017 je bilo novo registriranih v svetu le 12 novih protimikrobnih učinkovin ter tri nekonvencionalna protimikrobna zdravila. V kliničnih fazah razvoja je še 62 klasičnih protimikrobnih učinkovin in 34 nekonvencionalnih protimikrobnih učinkovin. Med nekonvencionalna protimikrobna zdravila uvrščamo protitelesa, bakteriofage in njihove encime, snovi, ki vplivajo na mikrobioto, imunomodulirajoča zdravila in ostale snovi, ki vplivajo na virulenco bakterij. Na področju razvoja cepiv, ki bi delovala proti najbolj kritičnim odpornim bakterijam (*Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp), žal kandidatnih cepiv v kliničnih fazah preskušanja ni. V razvoju je tako trenutno nekoliko več protimikrobnih učinkovin, kot jih je bilo leta 2011, kar je sicer spodbudno, vendar pa zgolj to ne zadošča in treba je še naprej izvajati vse ukrepe za preprečevanje nastanka in širjenje protimikrobne odpornosti.

**Ključne besede:** protimikrobne učinkovine, nekonvencionalna protimikrobna zdravila, bakteriofagi, protitelesa, cepiva.

## ABSTRACT

Novel antibiotics are desperately needed to combat the development and the spread of a major threat of modern medicine- antimicrobial resistance. But there is a huge lack in the development of novel and innovative antibiotics. The World Health Organization has identified priority list of bacteria against which there is a lack of effective drugs. Since 2017, only 12 new antimicrobial agents and three non-traditional antimicrobials have been newly registered worldwide. There are 62 traditional antimicrobial agents and 34 non-traditional antimicrobial agents in the clinical investigations. Non-traditional antimicrobial drugs include antibodies, bacteriophages and their enzymes, substances that affect the microbiota, immunomodulating agents and other substances that affect the virulence of bacteria. Unfortunately, most of the vaccines developed against the main resistant pathogens are under preclinical evaluation and there are now no candidate vaccines against most critical pathogens in the clinical evaluations. Currently, there are slightly more antimicrobial agents in clinical development than in 2011, although this alone is not enough for combating antimicrobial resistance. Therefore, it is necessary to continue to implement all global measures in prevention of the emergence and spread of antimicrobial resistance.

**Key words:** Antibiotics, non-traditional antimicrobials, bacteriophages, antibodies, vaccines.

## UVOD

Učinkovita protimikrobna zdravila so nujno potrebna za zdravljenje okužb, prav tako pa si brez njih moderne medicine ne moremo predstavljati. Z odkritjem penicilina leta 1928, desetletje kasneje z njegovo uporabo in razvojem novih učinkovin, je prišlo do hitrega napredka moderne medicine, ki brez teh zdravil v takšni meri ne bi bil mogoč. Danes, na pragu post antibiotične dobe, smo s hitrim širjenjem protimikrobne odpornosti ob izrazitem pomanjkanju novih protimikrobnih zdravil ponovno soočeni z velikimi izzivi zdravljenja okužb, kar lahko napredek medicine upočasni.

Več kot 30 let je minilo od odkritja zadnjega novega razreda antibiotikov. Vsi antibiotiki, ki so bili razviti kasneje, so le modifikacije skupin antibiotikov, kar pomeni, da se odpornost bakterij nanje lahko razvije mnogo hitreje. Razvoj novih skupin antibiotikov je zastal in od leta 1987 govorimo o raziskovalni praznini na tem področju (angl. "discovery void") (1). Zakaj se je to zgodilo?



## **POMANJKANJE RAZVOJA NOVIH PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN – VZROKI**

Povod za razvoj zdravila je pomanjkanje ustreznega za določeno bolezen ali bolezensko stanje. Prve raziskave so usmerjene k pridobivanju podatkov o tem, kako z zaviranjem ali aktiviranjem proteina oziroma določene poti dosežemo terapevtski učinek. Rezultat teh raziskav je opredelitev potencialne tarče za zdravilo. Opredelitev in kasnejša validacija tarče za potencialno zdravilo je eden najpomembnejših korakov pri razvoju zdravila. V današnjem času imamo na voljo veliko podatkov (objavljene publikacije, podatki iz patentov, podatki o izražanju genov, transgensko fenotipiziranje) in s pomočjo bioinformatike opredelimo tarče in hkrati tudi izberemo tiste, ki so v določenem bolezenskem stanju potencialno bolj pomembne. Temu procesu sledi validacija izbrane tarče, ki lahko poteka tako s pomočjo in vitro orodij kot tudi živalskih modelov. Validaciji tarče sledijo presejalni testi spojin z namenom, da se poišče tisto z želeno aktivnostjo. Ustrezna aktivnost molekule se mora potrditi tudi pri ponavljajočih testiranjih. Sledi proces, kjer se med izbranimi molekulami, ki dosegajo ustrezno selektivnost in moč delovanja na tarčo, poišče tiste z ustreznimi farmakokinetičnimi lastnostmi, ki omogočajo preskušanje v *in vivo* modelih. V nadaljevanju razvoja se skuša pri potencialnih učinkovinah ustrezno prilagoditi oziroma optimizirati strukturo tako, da obdržimo zelene in izboljšamo neželene lastnosti spojine (2). V tabeli 1 je shematično predstavljen proces razvoja zdravil.

Kljub napredku v biotehnologiji in razumevanju bioloških sistemov je razvoj zdravil še vedno dolgotrajen, težak, drag in neučinkovit proces (3). Ocenjuje se, da je neuspeh pri razvoju učinkovin 95 %, pri tem pa stroški znašajo tudi več kot sto milijonov evrov. Protimikrobna zdravila pri tem niso izjema. Dodatni izziv pri protimikrobnih učinkovinah je donosnost zdravil. Starejše protimikrobne učinkovine so praviloma učinkovite za zdravljenje večine okužb, glavna prednost novih učinkovin pa naj bi bilo zdravljenje okužb z večkratno odpornimi organizmi in zaščita pred novonastalimi patogeni. K razvoju odpornosti prispeva uporaba, zato se nova protimikrobna zdravila uporabljajo kot zadnja možnost zdravljenja, kar pomeni majhno porabo in prodajo. Razvoj novih protimikrobnih učinkovin je tako postal za farmacevtska podjetja nezanimiv (4).

Tabela1: Proces razvoja zdravi (5).

|   |  |   |   |  |  |   |  |  |  |  |
|---|--|---|---|--|--|---|--|--|--|--|
| Povprečni čas za razvoj uspešnega zdravila                        |  |   |   |  |  |   |  |  |  |  |
| Povprečni strošek za razvoj uspešnega zdravila                    | £436 milijonov   | £533 milijonov  | £710 milijonov  | £916 milijonov   | £1,1 milijard  | £1,15 milijard  |  |  |  |  |
| Število potencialnih učinkovin za razvoj zdravila, ki bo odobreno | 5000-10000<br>Potencialnih učinkovin   | 10-20<br>Potencialnih učinkovin   | 5-10<br>Potencialnih učinkovin  | 2-5<br>Potencialnih učinkovin                            | 1-2<br>Potencialni učinkovin   | 1<br>zdravilo (učinkovina)  |  |  |  |  |
| Pred razvojem zdravila  | Raziskave usmerjene v razumevanje bolezn   | Predklinično preskušanje zdravil  | Klinično preskušanje - faza 1   | Klinično preskušanje - faza 2                            | Klinično preskušanje - faza 3  | Odobritev dovoljenja za promet  | Zdravilo na voljo bolnikom   |  |  |  |
|   | Raziskovalci izberejo »tarčo« (gen, protein) in iščejo ustrezno molekulo, ki bi delovala na tarčo in spremenila potek bolezn | Zgodnje preskušanje varnosti in učinkovitosti z računalniškimi simulacijami, s celičnimi testi in testi na živalih. | Potencialna učinkovina je prvič preskušena na 20–100 zdravih prostovoljcih. | Potencialna učinkovina se preizkusi na 100–500 bolnikih. | Potencialna učinkovina se preizkusi na 1000–5000 bolnikih z namenom pridobivanja podatkov o varnosti in učinkovitosti ter oceni razmerja tveganje korist | Informacije iz kliničnih preskusov se predložijo regulatornim agencijam | Zdravilo je na voljo bolnikom, poteka dolgoročno spremljanje učinkov zdravila. |  |  |  |

## **Nove protimikrobne učinkovine – kaj lahko pričakujemo, kaj imamo?**

Na področju razvoja protimikrobnih učinkovin smo že nekaj časa priča velikemu pomanjkanju novih učinkovin. Če je na področju onkološke terapije trenutno v razvoju več kot 4000 novih učinkovin, je na področju protimikrobne terapije v klinični fazi raziskav teh manj kot 100 (6).

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je v okviru globalnega akcijskega načrta za boj proti mikrobnim odpornosti sestavila na podlagi poglobljene analize prioriteten seznam odpornih bakterij (angl. »priority pathogen list«), kjer je še posebej pomembno, da se razvijejo učinkovita zdravila (7). V tabeli 1 je prikazan prioriteten seznam SZO, kamor se mora usmeriti razvoj novih protimikrobnih učinkovin. Pred vsemi naštetimi je odporna oblika tuberkuloze, ki ogroža velik del svetovne populacije, zato so raziskave novih tuberkulostatikov izjemno pomembne.

*Tabela 2. Seznam bakterij Svetovne zdravstvene organizacije glede na stopnjo prioritete za razvoj novih zdravil (7).*

|                     |  |
|---------------------|--|
| Kritična prioriteta | <i>Acinetobacter baumannii</i> , odporen proti karbapenemom (okr. CRAB)                                  |
|                     | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , odporen proti karbapenemom (okr. CRPs)                                   |
|                     | Enterobakterije, odporne proti karbapenemom, odporne proti 3. generaciji cefalosporinov (okr. CRE, ESBL) |
| Visoka prioriteta   | <i>Enterococcus faecium</i> , odporen proti vankomicinu (okr. VRE)                                       |
|                     | <i>Staphylococcus aureus</i> , odporen proti meticilinu, odporen proti vankomicinu (okr. MRSA, VRSA)     |
|                     | <i>Helicobacter pylori</i> , odporen proti klaritromicinu  |
|                     | <i>Campylobacter species</i> , odporen proti kinolonom   |
|                     | <i>Salmonella species</i> , odporna proti kinolonom  |
| Srednja prioriteta  | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , odporna proti cefalosporinom in kinolonom                                 |
|                     | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , neobčutljiv za penicilin   |
|                     | <i>Haemophilus influenzae</i> , odporen proti ampicilinu   |
|                     | <i>Shigella species</i> , odporna proti kinolonom  |

V različnih fazah kliničnih raziskav je bilo leta 2022 47 klasičnih neposredno delujočih antibiotikov in 5 nekonvencionalnih protimikrobnih učinkovin ter 10 učinkovin, ki so kombinacija betalaktamskih antibiotikov in zaviralcev betalaktamaz. Spodbuden je podatek, da se je število učinkovin, ki so vstopile v zgodnje faze kliničnih preskušanj, leta 2022 povečalo v primerjavi z letom 2019, četudi je bilo število novo registriranih protimikrobnih zdravil v zadnjih dveh letih izjemno majhno (8).

Med 47 konvencionalnimi protimikrobnimi učinkovinami v razvoju je 27 učinkovitih proti bakterijam iz prioritetnega seznama SZO, 13 proti bacilu tuberkuloze in 5 proti bakteriji *Clostridioides difficile*. Med 27 zdravili v razvoju, ki učinkujejo proti bakterijam s prioritetnega seznama, jih je 6 inovativnih, vendar le 2 učinkovini med njim delujeta proti zelo odpornim po Gramu negativnim bakterijam. Večina antibiotikov v razvoju je kombinacij betalaktamskih antibiotikov z zaviralci betalaktamaz.

V predkliničnih fazah raziskav je bilo leta 2021 217 protimikrobnih učinkovin, vendar analiza pokaže, da približno tretjino učinkovin v tej fazi v letu dni nato prenehajo raziskovati.

## **NOVA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA, KI SO REGISTRIRANA ZA UPORABO V ZADNJIH LETIH (OD LETA 2017)**

Od leta 2017 do konca leta 2021 je bilo v svetu na novo registriranih pri različnih regulatornih agencijah (Ameriška agencija za hrano in zdravila, *angl.* Food and drug administration, okr. FDA, Evropska agencija za zdravila, okr. EMA, druge regulatorne agencije) 12 novih protimikrobnih učinkovin. Od tega je večina novo registriranih zdravil (10 zdravil) iz že znanih skupin antibiotikov, zato je pri teh pričakovati hiter razvoj odpornosti oziroma so mehanizmi odpornosti pri bakterijah lahko že razviti. Le dve učinkovini sta glede na kemijsko strukturo iz novih skupin, in sicer vaborbaktam in lefamulin. Ostalih 10 zdravil je izpeljank iz znanih skupin cefalosporinov, kinolonov in tetraciklinov. V Evropski uniji je s strani EMA v tem času novo registriranih šest protimikrobnih zdravil. V Sloveniji so trenutno na voljo tri zdravila (imipenem/cilastatin/relebaktam, cefiderokol in eravaciklin).

Med novo registriranimi zdravili jih je večina registriranih z indikacijami zdravljenja zapletenih okužb sečil, zapletenih okužb v trebušni votlini, doma pridobljenih pljučnic in okužb mehkih tkiv. Med njimi le eno zdravilo – cefiderokol – učinkuje proti bakteriji *Pseudomonas aeruginosa*, odporni proti karbapenemom (okr. CRPs), proti enterobakterijam, ki izločajo karbapenemaze (okr. CRE), in proti bakteriji *Acinetobacter baumannii*, odporni proti karbapenemom (okr. CRAB). Pet novo registriranih zdravil učinkuje tudi na bakterije CRE.

Pregled novo registriranih sistemskih protimikrobnih zdravil v svetu od leta 2017:

1. **Vaborbaktam + meropenem (Vaborem®):** je antibiotik za intravensko uporabo, kjer je znanemu antibiotiku meropenemu iz skupine karbapenemov dodan nov zaviralec betalaktamaz vaborbaktam. Gre za nov inhibitor beta laktamaze s kemijsko strukturo ciklinčnega boronatnega estra, ki je zlasti učinkovita proti serinskim karbapenemazam iz skupine A (*Klebsiella pneumoniae* karbapenemaze – KPC), zato je zdravilo primerno za zdravljenje okužb z enterobakterijami, ki izločajo KPC (npr. pri bakterijah CRE). Ne učinkuje pa na karbapenemaze skupine B (skupina metalobetalaktamaz – okr. MBL), prav tako tudi ne poveča učinkovitosti meropenema pri zdravljenju okužb z bakterijama *Pseudomonas* spp. in *Acinetobacter* spp., kadar je mehanizem odpornosti posredovan preko povečane aktivnosti proteinskih membranskih črpalk, ki odstranjujejo zdravilo iz celice.

Zdravilo je registrirano za uporabo v Evropski uniji (EMA) za zdravljenje zapletenih okužb sečil, zapletenih okužb v trebušni votlini in za zdravljenje bolnišničnih pljučnic, vključno s pljučnicami, povezanimi z mehanskim predihavanjem.

2. **Imipenem/cilastatin + relebaktam (Recarbrio®)**: je nova kombinacija znanega antibiotika imipenema s cilastatinom z novim zaviralcem betalaktamaz relebaktamom za intravensko uporabo. Antibiotik je učinkovit v zdravljenju okužb z aerobnimi in anaerobnimi po Gramu negativnimi bakterijami, zlasti enterobakterijami in bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*. Novi zaviralec betalaktamaz relebaktam je močan zaviralec betalaktamaz, zlasti razreda A (ESBL, KPC) in C, ne zavira pa betalaktamaz skupine D (OXA) in metalobetalaktamaz (VIM, NDM).

Zdravilo je registrirano v Evropski uniji za zdravljenje bolnišničnih pljučnic (tudi pljučnic, povezanih z mehanskim predihavanjem), bakteriemij, ki najverjetneje izvirajo iz bolnišničnih pljučnic, ter za zdravljenje okužb, povzročenih z aerobnimi po Gramu negativnimi bakterijami, kadar je drugo zdravljenje neučinkovito.

3. **Eravaciklin (Xerava®)**: nov tetraciklinski antibiotik, ki učinkuje na širok spekter po Gramu negativnih in po Gramu pozitivnih bakterij in ga lahko uporabljamo za zdravljenje zapletenih okužb v trebušni votlini. Učinkuje tudi proti enterobakterijam, ki izločajo ESBL, in tudi proti nekaterim CRE bakterijam. Ne učinkuje proti bakteriji *Pseudomonas aeruginosa*. Učinkuje tudi proti bakterijam MRSA in VRE in nekaterim anaerobnim bakterijam (*Bacteroides fragilis*).

Registrirano je za uporabo v Evropski uniji za zdravljenje zapletenih okužb v trebušni votlini pri odraslih.

4. **Delafloksacin (Quofenix®)**: je nov fluorokinoloski antibiotik, ki se lahko uporablja za zdravljenje okužb kože in mehkih tkiv ter pljučnic domačega okolja, kjer drugo zdravljenje ni bilo uspešno. Na voljo je v peroralni in intravenski obliki. V primerjavi z ostalimi fluorokinoloni je biološka uporabnost peroralne oblike samo približno 60 %. Učinkuje na širok spekter po Gramu pozitivnih bakterij (tudi MRSA), po Gramu negativnih bakterij, atipičnih povzročiteljc okužb dihal in anaerobnih bakterij.

Registrirano je za uporabo v Evropski uniji za zdravljenje bakterijskih okužb kože in podkožja in pljučnic domačega okolja, kadar drugo zdravljenje ni možno.

5. **Omadaciklin (Nuzyra®)**: je nov tetraciklinski antibiotik, ki se lahko uporablja za zdravljenje pljučnic domačega okolja in okužb kože in mehkih tkiv.

Zdravilo ni registrirano v Evropski uniji, registrirano je le v Združenih državah Amerike (ZDA).

6. **Lefamulin (Xenleta®)**: je derivat pleuromutlina za sistemsko uporabo pri ljudeh. Uporablja se lahko za zdravljenje doma pridobljene pljučnice,

povzročene *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus* (MSSA), *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* in *Chlamydophila pneumoniae*. Sicer spada v skupino plevromutilinskih antibiotikov, ki so že bili znani v veterinarski medicini. Pleuromutilin *retapamulin* je bil registriran za dermalno uporabo že leta 2007, vendar sedaj v EU ni več registrirano. Novejše raziskave nakazujejo tudi učinkovitost proti MRSA, VRE, odporni obliki *N. gonorrhoeae* in *Mycoplasma genitalium*, vendar še ni zadosti podatkov. Na voljo je kot intravenska oblika ali peroralna oblika. Zdravilo je registrirano v Evropski uniji za zdravljenje pljučnic domačega okolja, kjer druga zdravila ne učinkujejo.

7. **Pretomanid (Dovprela®)**: je novo bicklinično nitroimidazolsko zdravilo za zdravljenje odpornih oblik tuberkuloze (XTB), uporablja se peroralno v kombinaciji z linezolidom in bredakvilinom.

Registriran je za uporabo tudi v Evropski uniji za zdravljenje zelo odpornih oblik tuberkuloze.

8. **Cefiderokol (Fetcroja®)**: je širokospektralni sideroforni cefalosporin, ki se z edinstvenim sistemom prenese preko zunanje membrane po Gramu negativnih bakterij in se kopiči v periplazmatskem prostoru bakterij. Uporablja se intravensko in učinkuje proti širokemu spektru po Gramu negativnih bakterij. Zlasti pomemben je v zdravljenju odpornih bakterij *Acinetobacter* spp in enterobakterij, ki izolirajo betalaktamaze tudi skupine B (New Delhi metalobetalaktamaze (NDM), Verona integron metalobetalaktamaze (VIM) in imipenemaze- IMP). Učinkovit je tudi za zdravljenje okužb, povzročenih z bakterijo *Stenotrophomonas maltophilia*. Ne učinkuje na po Gramu pozitivne bakterije.

V Evropi je registriran za zdravljenje okužb, povzročenih z aerobnimi po Gramu negativnimi enterobakterijami, kjer so izčrpane druge možnosti zdravljenja. V ZDA je registriran za zdravljenje zapletenih okužb sečil in bolnišničnih pljučnic.

9. **Plazmomicin (Zemdri®)**: je nov aminoglikozidni antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje zapletenih okužb sečil v intravenski obliki. Učinkuje proti odpornim po Gramu negativnim bakterijam, tudi proti enterobakterijam, ki izolirajo karbapenemaze (CRE).

Zdravilo **ni registrirano** v Evropski uniji, saj je leta 2020 farmacevtsko podjetje iz komercialnih razlogov samo ustavilo postopek registracije pri EMA. V ZDA je registrirano za zdravljenje zapletenih okužb sečil.

10. **Contezolid acefosamil (Youxitai®)**: je nov antibiotik iz skupine oksazolidinonov. Je intravensko in peroralno zdravilo, ki je učinkovito pri zdravljenju zapletenih okužb kože in mehkih tkiv, povzročenih z odpornimi po Gramu pozitivnimi bakterijami, vključno z bakterijami MRSA in VRE, *Streptococcus pyogenes* in *Streptococcus agalactiae*.

Zdravilo je zaenkrat registrirano le na Kitajskem.

11. **Laskufloksacin (Lascvic®)**: je nov fluorokinolon, ki je učinkovit za zdravljenje okužb s po Gramu pozitivnimi bakterijami pri okužbah dihal in okužbah na področju otorinolaringologije. Zdravilo je registrirano le v Indiji.
12. **Levonadifloksacin (Emroc®)/alalevonadifloksacin (Emroc-O®)**: je prav tako nov fluorokinolon, ki je na voljo v intravenski obliki in kot predzdravilo (alalevonadifloksacin) v peroralni obliki in učinkuje na podoben spekter bakterij kot laskufloksacin, uporabljajo pa ga zdravljenje okužb kože in mehkih tkiv ter za zdravljenje okužb diabetičnega stopala. Zdravilo je prav tako registrirano za uporabo le na Kitajskem in v Indiji.

V tem času so bila v svetu registrirana za uporabo tudi tri nekonvencionalna zdravila za zdravljenje okužb, in sicer dve monoklonski protitelesi (**obiltoxaximab in bezlotoxumab**). Prvo je namenjeno zdravljenju okužb z antraksom, saj nevtralizira toksin antraksa, drugo zdravilo pa je namenjeno preprečevanju ponovitev klostridijskih drisk, saj se veže na toksin B, ki ga izloča *C. difficile*. V ZDA so odobrili uporabo živega bioterapevtskega produkta **Rebyota®**, ki je tekoča suspenzija donirane fekalne mikrobiote in je namenjena preprečevanju zagonov klostridijske driske. Med temi tremi nekonvencionalnimi zdravili sta v Evropski uniji registrirani za uporabo obe monoklonski protitelesi bezlotoxumab (Zinplava®) in obiltoxaximab (Nyxthracis®). Področje fekalne transplantacije, ki je zaradi trdovratnosti ponavljajočih se klostridijskih drisk in opisov uspeha zdravljenja s fekalno transplantacijo zelo zanimivo, pa pri evropski agenciji EMA še nima soglasja, kam bi to vrsto zdravljenja umeščali (zdravilo, zdravljenje s celicami, tkivi itd.). Zato so nekatere države članice sprejele svoje nacionalne odločitve glede standardov in smernic oziroma regulativ za zdravljenje s fekalno transplantacijo (9).

## **PROTIMIKROBNE UČINKOVINE V KLINIČNIH FAZAH RAZVOJA**

Do konca leta 2022 je bilo v različnih fazah kliničnega preskušanja 62 protimikrobnih zdravil, od tega 10 kombinacij betalaktamskih antibiotikov z zaviralci betalaktamaz. Prav tako pa preskušajo tudi nekonvencionalne protimikrobne učinkovine. Med zdravili v različnih fazah kliničnega preskušanja je večina kombinacija betalaktamskih antibiotikov z zaviralci betalaktamaz. Večina zaviralcev betalaktamaz v preskušanju uspešno zavira betalaktamaze razreda A, C in del D, medtem ko le tri učinkovine v kliničnih fazah preskušanja zavirajo karbapanemaze razreda B (MBL), s čimer je razvoj zdravil učinkovitih proti večkratno odpornim bakterijam *Pseudomonas aeruginosa* (CRPs-CP) in *Acinetobacter baumannii* (CRAB) zelo boren. Večina protimikrobnih učinkovin v kliničnih raziskavah je v parenteralni obliki, kar onemogoča zdravljenje izven bolnišnic, zato je pomembno, da se razvoj usmeri tudi v razvoj ustreznih peroralnih oblik zdravil.

### **V tretji klinični fazi raziskav so učinkovine:**

- **durlobaktam + sulbaktam:** durlobaktam je nov zaviralec betalaktamaz, modificiran diazabiciklooktan (DBO) s širšim spektrom učinkovanja proti betalaktamazam skupin A, C in D. Ima tudi lastno protimikrobno delovanje proti nekaterim enterobakterijam. V kombinaciji s sulbaktamom poveča učinkovitost sulbaktama proti bakteriji *Acinetobacter baumannii*. Durlobaktam-sulbaktam je že zaključil 3. klinično fazo preskušanja in je sedaj pričel postopek registracije v ZDA. Izkazal se je kot učinkovit za zdravljenje okužb, povzročenih z bakterijami *Acinetobacter baumannii*
- **calcoaceticus**, v primerjavi s kolistinom je bil enako učinkovit (oz. bolj učinkovit) v zdravljenju okužb s CRAB, ob manjši nefrotoksičnosti. Ameriška agencija za zdravila in hrano FDA je aprila 2023 že obravnavala vlogo za registracijo zdravila za zdravljenje odraslih z bolnišnično pljučnico, povzročeno s CRAB.
- **solitromicin:** podoben je telitromicinu. Je v peroralni in intravenski obliki. V raziskavah so proučevali učinkovitost pri zdravljenju pljučnice domačega okolja in gonoreje. Na Japonskem so ga preskušali za zdravljenje okužb na področju ušes, ust in grla. Zaradi neželenih učinkov (hepatotoksičnost) je trenutno zastal postopek registracije v ZDA.
- **sulopenem:** je tiopenemski antibiotik, ki je v peroralni in parenteralni obliki. V raziskavah je bil učinkovit v zdravljenju okužb z enterobakterijami, vključno s tistimi, ki izločajo ESBL, vendar ne CRE. Učinkovanje na po Gramu pozitivne bakterije je podobno ostalim karbapenemom. Poročajo o navzkrižni odpornosti z drugimi karbapenemi. Predstavlja možnost peroralnega zdravljenja zapletenih okužb sečil.
- **naftromicin:** je peroralni ketolid s širokim spektrom delovanja proti grampozitivnim bakterijam (*S. pneumoniae*, *S. aureus*) kakor tudi gram negativnim bakterijam (*H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *C. pneumoniae*), proučujejo učinkovitost za zdravljenje doma pridobljene pljučnice. Glede na raziskave je učinkovit tudi proti nekaterim pnevmokokom, ki so odporni proti makrolidom in ketolidom.
- **gepotidacin:** je peroralna in intravenska učinkovina iz nove skupine protimikrobnih učinkovin, ki je zaviralec topoizomeraze II (podobno kinolonom, vendar gre za drugo vezavno mesto) in ga proučujejo za zdravljenje nezapletenih okužb sečil in gonoreje.
- **zoliflodacin:** je podobno nova peroralna učinkovina, ki zavira topoizomerazo II, in se proučuje v zdravljenju gonoreje in okužb s *Mycoplasma genitalium*. Uporabna bo v enkratnem odmerku.
- **benapenem:** je nov karbapenemski antibiotik, ki ga proučujejo za zdravljenje zapletenih okužb sečil. Strukturno je podoben ertapenemu in ima podobno razpolovno dobo, kar bo omogočalo parenteralno odmerjanje na 24 ur. Razvijajo in proučujejo ga le na Kitajskem. Zaradi podobne strukture je



- prisotna navzkrižna odpornost z ostalimi karbapenemi.
- **epetraborol:** je protimikrobna učinkovina nove skupine in sicer zaviralec benzoksaborol leucil-tRNA sintetaze. Proučujejo ga za zdravljenje odpornih oblik pljučnic, povzročenih z netuberkuloznimi mikobakterijami (*Mycobacterium avium* complex).
  - **taniborbaktam + cefepim:** je kombinacija znanega cefalosporina z novim zaviralcem betalaktamaz. Preskušajo ga glede učinkovitosti zdravljenja zapletenih okužb sečil. Glede na izsledke kliničnih preiskovanj je kombinacija učinkovita v zdravljenju okužb, povzročenih z *E. coli*, *K. pneumoniae*, enterobakterijami, ki izločajo karbapenemaze, in učinkuje verjetno tudi proti bakteriji *P. aeruginosa*. Taniborbaktam je biciklični boronat, zaviralec betalaktamaz nove skupine, ki učinkovito zavira serinske betalaktamaze (razreda A, C in D) in tudi metalobetalaktamaze. Učinkovito zavira encime ESBL, betalaktamaze OXA, KPC ter metalobetalaktamazi NDM in VIM, ne zavira pa IMP karbapenemaz.
  - **enmetazobaktam:** je zaviralec betalaktamaze na osnovi klavulanske kisline, podoben tazobaktamu. Učinkovito zavira betalaktamaze razširjenega spektra ESBL ter nekatere karbapenemaze skupine A. Proučujejo ga v kombinaciji s cefepimom za zdravljenje zapletenih okužb sečil.
  - **zidebaktam:** je prav tako zaviralec betalaktamaz nove skupine, ki zavira več vrst betalaktamaz in je bil preskušan v kombinaciji z betalaktamskimi antibiotiki (cefepim). Učinkovit je bil v zdravljenju okužb sečil, povzročenih z bakterijami *Pseudomonas aeruginosa*, *A. baumannii* in CRE.

Za zdravljenje *tuberkuloze* je bilo v letu 2021 v kliničnih preskušanjih 13 novih učinkovin, od tega jih je 6 inovativnih, pri katerih ni pričakovati navzkrižne odpornosti z znanimi tuberkulostatiki.

Za zdravljenje *klostridijske driske* je v kliničnih fazah raziskovanja 5 novih učinkovin, ena v tretji fazi (ridinidazol). Štiri učinkovine so v peroralni obliki, ena v intravenozni. Večina je namenjena zdravljenju lažjih oblik klostridijske driske.

Nekaj že uporabljanih zdravil je bilo v tem času modificiranih, spremenjenih in kot takšna ne spadajo v kategorijo »novih« protimikrobnih zdravil. V kliničnih fazah raziskovanja so tako vključili nekatera modificirana zdravila iz te skupine:

1. **Aztreonam+avibaktam:** gre za kombinacijo monobaktamskega antibiotika aztreonama in zaviralca betalaktamaz avibaktama, ki ju proučujejo v tretji fazi klinične raziskave za zdravljenje okužb z odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami, med njimi tudi tistimi, ki izločajo MBL. Je v intravenski obliki. Obe učinkovini ločeno sta že dalj časa registrirani za uporabo (1986 aztreonam in 2015 avibaktam v ZDA, tudi v Evropi sta obe učinkovini registrirani).
2. **Rifabutin** je polsintetični rifamicin, ki je bil v peroralni obliki registriran sicer že leta 1992 v ZDA za preprečevanje netuberkuloznih mikobakterij pri HIV

bolnikov, prav tako je registriran v EU. Sedaj potekajo tri zgodnje klinične raziskave intravenske oblike te učinkovine za zdravljenje okužb z bakterijo CRAB.

- 3. Tebipenem pivoksil hidrobromid:** gre za peroralno obliko že znanega karbapenemskega antibiotika. Tebipenem pivoksil je karbapenemski antibiotik, ki je bil sicer registriran že leta 2009 na Japonskem za zdravljenje okužb ušesa, nosu in grla ter pljučnic, sedaj pa je v obliki predzdravila na voljo za peroralno uporabo (tebipenem pivoksil hidrobromid), ki s 60 % biološko uporabnostjo omogoča peroralno zdravljenje in s tem prehod na peroralno zdravljenje v izbranih primerih. V kliničnih raziskavah je bil enako učinkovit kot ertapenem pri zdravljenju zapletenih okužb sečil in pljučnic. Zdravilo je bilo v raziskavah učinkovito proti enterobakterijam, ki izločajo ESBL, proti po Gramu negativim bakterijam, ki so odporne proti kinolonom ter tudi proti nekaterim po Gramu pozitivnim bakterijam (podobno, kot ostali karbapenemi). Ni učinkovit proti bakterijama *Pseudomonas aeruginosa* in *Acintebacter* spp. Glede na to, da gre za karbapenemski antibiotik, je pričakovati razvoj navzkrižne odpornosti.

Tudi v zgodnejših fazah kliničnega raziskovanja je veliko obetavnih učinkovin iz skupin polimiksinov, derivatov rifamicina v kombinacijah, kombinacij betalaktamov z novimi zaviralci betalaktamaz, ki so tudi v peroralni obliki, novih aminoglikozidov, polisintetični tetraciklin ter nekaj novih učinkovin.

V predkliničnih fazah preskušanja je bilo leta 2021 po podatkih SZO še 217 protimikrobnih učinkovin.

## DRUGE MOŽNOSTI FARMAKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

Zaradi hitrega nastanka odpornosti je pomembno, da imajo nove učinkovine nov mehanizem delovanja, drugačen od doslej znanih mehanizmov delovanja protimikrobnih zdravil.

Prav zato je prisotno veliko navdušenje nad razvojem in možnostjo zdravljenja z nekonvencionalnimi protimikrobnimi zdravili. Alternativne oblike protimikrobnih zdravil, ki jih proučujejo, naj bi preprečevale ali zdravile bakterijske okužbe s posrednim ali neposrednim zaviranjem rasti bakterij, zaviranjem bakterijskih virulentnih dejavnikov, zaobšle bi mehanizme odpornosti, okrepile bi bolnikov imunski odziv ali ugodno vplivale na bolnikov mikrobiom oz. ga spremenile.

Nekonvencionalne protimikrobne učinkovine lahko delimo v pet skupin:

- 1. Protitelesa:** inaktivirajo ali nevtralizirajo patogene, virulencne dejavnike ali toksine.
- 2. Bakteriofagi in encimi, ki jih izločajo bakteriofagi (endolizini):**

neposredno povzročijo lizo bakterije, v telo jih lahko vnesemo peroralno, z inhaliranjem, intramuskularno ali intravensko. V kliničnih preskušanjih, ki so v teku, so v intravenski, peroralni obliki in obliki za inhaliranje

3. **Snovi, ki vplivajo na mikrobiom** (mikrobiom modulirajoče snovi): sprememba mikrobioma na način, da se prepreči ali izloči nosilstvo odpornih bakterij, vplivajo tudi na metabolizem bakterij mikrobiote.
4. **Imunomodulirajoča zdravila:** zdravila, ki spodbudijo ali okrepijo bolnikov imunski odziv ali ga zavrejo.
5. **Druge snovi** (mešano): snovi, ki zavirajo tvorbo ali aktivnost bakterijskih virulenčnih dejavnikov (npr. zavirajo tvorbo ali izločanje bakterijskih toksinov), zavirajo pritrjevanje bakterij na človeške celice, zavirajo tvorbo biofilma, motijo ali zavirajo komunikacijo med bakterijami, zavrejo oz. utišajo virulentne dejavnike bakterij.

Med nekonvencionalnimi protimikrobnimi učinkovinami v kliničnem preskušanju je 34 učinkovin (dve v postopku registracije), med njimi je 9 bakteriofagov ali encimov, ki jih izločajo bakteriofagi, 6 monoklonskih protiteles, 10 učinkovin, ki vplivajo na mikrobiom (mikrobiom modulirajočih učinkovin), dve imunomodulirajoči učinkovini, 10 učinkovin pa je razvrščenih kot mešani tip. V postopku registracije sta dve učinkovini: živo bioterapevtsko zdravilo BB 128 za zdravljenje klostridijske driske in sintetični peptid reltecimod, ki je antagonist superantigenskih eksotoksinov bakterije *S. aureus* in tudi receptorja za CD28 na T celicah in se bo uporabljalo pri zdravljenju okužb z bakterijo *S. aureus*.

*Monoklonska protitelesa* (mAb) so doživela izjemen razvoj na številnih področjih medicine. Pri zdravljenju infekcijskih bolezni smo v preteklosti že uporabljali protitelesa humanega izvora (antitoksini davice itd.). Razvoj mAb, ki bi delovala na specifične cilje na bakterijah, je zahtevnejši. Trenutno je v razvoju 6 mAb, največ jih je usmerjenih proti bakteriji *S. aureus*. Še vedno pa je pri razvoju mAb veliko izzivov, zlasti identifikacija optimalnih bakterijskih tarč za mAb.

Zdravljenje z *bakteriofagi* je znano že dobrih 100 let, ko je Felix d'Herelle z njimi pričel zdraviti bakterijske okužbe (10), vendar pa iz tistih časov ni dovolj kvalitetnih podatkov o dejanski učinkovitosti tega zdravljenja. V zahodnem svetu je nato po letu 1940 zanimanje za zdravljenje z bakteriofagi zamrlo zaradi različnih razlogov, medtem ko je ostalo aktivno vse do danes v bivših državah Sovjetske zveze, na Poljskem in v Gruziji (11). V zadnjem desetletju pa je med znanstveniki zanimanje za bakteriofage ob širjenju bakterijske odpornosti spet izrazito poraslo. Zdravljenje z bakteriofagi zahteva identifikacijo ustreznih (tarčnih) bakteriofagov, ki bodo uničili bakterijo. Pogosto jih izberejo iz knjižnice in nato testirajo njihovo učinkovitost za posameznega povzročitelja in vitro. Nato pripravijo kombinacijo primernih bakteriofagov, ki jih bolnik

prejme. Ker je ta proces iskanja ustreznih bakteriofagov precej zamuden, so podjetja pripravila že standardne kombinacije bakteriofagov za najpogostejše povzročitelje okužb (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Staphylococcus aureus*), ki delujejo na 95 % sevov teh bakterij. Tudi farmakodinamika in farmokinetika bakteriofagov ni proučena. Bakteriofagi se po vstopu v telo razmnožujejo, zato je težko določiti optimalen odmerek, opredeliti, kaj se z bakteriofagi v telesu zgodi, in kako prehajajo v različne organe in dele telesa. Bakteriofagi se tudi izločajo iz telesa z izločki, zato je pomembno poznati tudi njihov vpliv na bolnikovo okolico in okolje (odplake itd.). Bakterije lahko razvijejo tudi odpornost na bakteriofage. Zdravljenje pa lahko poteka tudi z encimi, ki jih izločajo bakteriofagi – lizini, ki razgradijo bakterijsko celično steno. Tudi na tem področju je veliko raziskovalnega zanimanja. Klinične raziskave učinkovitosti bakteriofagov potekajo, ostaja pa veliko odprtih vprašanj na področju regulative bakteriofagov (umeščanje v kategorijo gotovih medicinskih izdelkov ali magistralnih zdravil). Zaenkrat zdravljenje z bakteriofagi pri ljudeh še ni bilo odobreno s strani regulatornih agencij EMA ali FDA, klinični primeri zdravljenja temeljijo na odobreni sočutni rabi. So pa v ZDA (FDA) odobrili uporabo kombinacije bakteriofagov proti bakterijama *E. coli* O157:H7 in *Listeria monocytogenes* v prehrambeni industriji kot aditiv v hrani (12).

*Snovi, ki vplivajo na mikrobioto*, so v zadnjem času spodbudile veliko zanimanja raziskovalcev. Črevesna mikrobiota ima mnogo funkcij in antibiotiki spremenijo mikrobiotsko ravnovesje, kar lahko vodi v nastanek klostridijske driske, morda tudi drugih bolezni. Med snovmi, ki vplivajo na mikrobioto in so v kliničnih raziskavah, gre večinoma za spore ali liofilizirane produkte fekalne mikrobiote, ki jih aplicirajo s kolonoskopijo, s klizmo ali peroralno.

*Imunomodulirajoča zdravila* v zdravljenju okužb so vzbujala zanimanje že vrsto let. Trenutno sta po podatki SZO v kliničnih raziskovanjih dve učinkovini, in sicer ena (reltecimod), ki zavira bakterijsko aktivacijo T celic, ter rekombinantni protein gelsolin, ki se veže na aktin in uravnava vnetno homeostazo. Trenutno ga proučujejo v treh kliničnih raziskavah zdravljenja sepse, težke covidne pljučnice in pljučnice domačega okolja.

Večina nekonvencionalnih protimikrobnih učinkovin se bo uporabljala v kombinaciji s konvencionalnimi protimikrobnimi zdravili.

## **VLOGA CEPIV V BOJU PROTI PROTIMIKROBNI ODPORNOSTI**

Cepljenje proti povzročiteljem nalezljivih bolezni predstavlja enega največjih napredkov medicine. Cepiva proti otroškim nalezljivim boleznim so rešila in bodo rešila po svetu na milijone življenj. Ali nam lahko pomagajo tudi pri

reševanju problema odpornih bakterij?

Z razvojem tehnologije se je pomembno spremenila tudi tehnologija izdelave cepiv (cepiva nove generacije). Vloga cepiv v boju proti bakterijski odpornosti je velika. Cepiva delujejo preventivno in preprečujejo okužbe (z bakterijami, virusi itd.), posledično se bakterije na vstopnem mestu ne razmnožujejo in verjetnost nastanka mutacije, ki vodi v odpornost, je minimalna. Cepiva za razliko od antibiotikov običajno delujejo na več bakterijskih tarč. Antibiotiki delujejo na točno določeno vezavno mesto na/v bakteriji, zato se odpornost bakterij hitreje razvije. Nastanek odpornosti mikroorganizmov proti cepivom je mnogo redkejša, četudi mogoča. Cepiva imajo neposredni in posredni učinek na bakterijsko protimikrobno odpornost. S cepljenjem proti bakterijskimi okužbam zmanjšamo pojavnost teh okužb in potrebo po zdravljenju z antibiotiki, kar vodi v manjši selekcijski pritisk na nastanek odpornih bakterij. To velja tako za humano medicino kot tudi za rabo cepiv v veterini. S cepljenjem proti virusnim obolenjem zmanjšamo tveganje za nastanek sekundarnih bakterijskih okužb ter ponovno vplivamo na manjšo porabo antibiotikov.

V razvoju in preskušanju je nekaj cepiv, ki bi lahko bila pomembna v boju proti odpornim bakterijam (*S. aureus*, *E. coli*), žal pa kandidatnih cepiv proti najbolj kritičnim odpornim bakterijam, kot so bakterija *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. še ni v kliničnih fazah preskušanja.

Vsekakor bodo tudi cepiva pomembno doprinesla k boju proti protimikrobni odpornosti, vendar le kot del celostne strategije, ki zahteva tako preprečevanje nastanka odpornosti kot tudi preprečevanje širjenja (13).

## **ZAKLJUČEK**

Protimikrobna odpornost je globalni javno zdravstveni problem 21. stoletja. Zlata doba antibiotikov je nedvomno za nami in naloga vseh nas je, da omogočimo zdravljenje okužb tudi za naslednje generacije. V razvoju je trenutno nekoliko več protimikrobnih učinkovin, kot jih je bilo leta 2011, ker je spodbudno, vendar pa zgolj to ne zadošča. Ob pregledu protimikrobnih učinkovin v razvoju je trenutno očitno, da razvoj zaostaja zlasti na področju zdravljenja okužb z najbolj kritičnimi odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami. Prav tako je v razvoju relativno malo takšnih, ki imajo nov, drugačen mehanizem učinkovanja, ki v primerjavi z razvojem učinkovin iz že znanih skupin antibiotikov zmanjša tveganje za razvoj odpornosti. Zato bomo v prihodnje z upanjem in zanimanjem spremljali razvoj nekonvencionalnih in pristopov k zdravljenju okužb, ki bodo morda prinesli želeno rešitev. Tudi Svetovna zdravstvena organizacija, ki se problema zaveda, v krovni strategiji za obvladovanje mikrobne odpornosti Eno zdravje (*angl.* One health) poziva

k javnemu in zasebnemu financiranju raziskav novih učinkovin v boju proti odpornosti (14).

Do takrat pa se moramo vsi še naprej aktivno ukvarjati z večplastnim problemom bakterijske odpornosti, ki zajema v medicini poleg smiselne in nadzorovane rabe antibiotikov tudi vse preventivne in omejevalne ukrepe, ki preprečujejo nastanek in širjenje odpornih bakterij.

## LITERATURA

1. Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24:71–109. doi: 10.1128/CMR.00030-10.
2. Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol* 2011;162(6):1239–49.
3. Zhou SF, Zhong WZ. Drug Design and Discovery: Principles and Applications. *Molecules* 2017;13:22(2):279.
4. Årdal C, Balasegaram M, Laxminarayan R, McAdams D, Outtersson K, Rex JH, Sumpradit N. Antibiotic development - economic, regulatory and societal challenges. *Nat Rev Microbiol* 2020;18(5): 267–74.
5. Time to flourish. Inside innovation: the medicine development process. Dostopno 6 septembra 2023 na: <https://www.abpi.org.uk/media/h40bcxq/medicine-development-process.pdf>.
6. Miethke M, Pieroni M, Weber T et al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat Rev Chem* 2021;5(10):726–49.
7. World Health Organization 2017. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva 2017(WHO/EMP/IAU/2017.12).
8. World Health Organization (2022). 2021 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/354545>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. European Medicines Agency 2022. Faecal Microbiota Transplantation - EU-IN Horizon Scanning Report, (europa.eu), dostopno 6 septembra 2023 na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/faecal-microbiota-transplantation-eu-horizon-scanning-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/faecal-microbiota-transplantation-eu-horizon-scanning-report_en.pdf).
10. Barron M. Phage therapy: past, present and future. Dostopno dne 6 septembra 2023 na: Phage Therapy: Past, Present and Future (asm.org).
11. Brives C, Pourraz J. Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR: obstacles and possible futures. *Palgrave Commun* 6, 100 (2020). dostopno 6 septembra 2023: <https://doi.org/10.1057/s41599-020-0478-4>.
12. Endersen L, Coffey A. The use of bacteriophages for food safety. *Curr Opin Food Sci* 2020;36:1–8.
13. Micoli F, Bagnoli F, Rappuoli R et al. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 287–302.
14. Velazquez-Meza ME, Galarde-López M, Carrillo-Quiróz B, Alpuche-Aranda CM. Antimicrobial resistance: One Health approach. *Vet World* 2022;15(3):743–9.







## **SPONZORJI**

ABBVIE D.O.O.

ALKALOID - FARM D.O.O.

ECOLAB D.O.O.

IMPOL D.O.O.

LENIS D.O.O.

MERCK SHARP & DOHME, D.O.O.

MIKRO+POLO, D.O.O.

PFIZER, PODRUŽNICA LJUBLJANA

SEKURA D.O.O.



