

14

BANIČEVI DNEVI

Okužbe, povezane z zdravstvom,
in večkratno odporne bakterije



Sekcija za klinično mikrobiologijo
in bolnišnične okužbe



NACIONALNI LABORATORIJ ZA
ZDRAVJE, OKOLJE IN HRANO

14. Baničevi dnevi

**Okužbe, povezane z zdravstvom,
in večkratno odporne bakterije**



Sekcija za klinično mikrobiologijo
in bolnišnične okužbe



NACIONALNI LABORATORIJ ZA
ZDRAVJE, OKOLJE IN HRANO

Maribor, 17. in 18. november 2023

Zbornik predavanj z recenzijo

14. BANIČEVI DNEVI

Okužbe, povezane z zdravstvom, in večkratno odporne bakterije

Maribor, 17. in 18. november 2023

Zbornik predavanj z recenzijo

Organizatorja

Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD

Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano

Urednica

izr. prof. dr. Tadeja Matos, dr. med.

Strokovno znanstveni odbor

dr. Andrej Golle, dr. med., prim. Helena Ribič, dr. med., mag. Iztok Štrumbelj, dr. med.,

izr. prof. dr. Tadeja Matos, dr. med., doc. dr. Mateja Pirš, dr. med.,

asist. Tatjana Mrvič, dr. med., mag. Sergeja Gregorčič, dr. med., Lea Knez, dr. med.

Organizacijski odbor

dr. Andrej Golle, dr. med., prim. Helena Ribič, dr. med., Barbara Zdolšek, dr. med.,

prof. dr. Miroslav Petrovec, dr. med., izr. prof. dr. Tadeja Matos, dr. med.,

doc. dr. Mateja Pirš, dr. med., doc. dr. Polona Maver Vodičar, dr. med.

Recenzenti

Maja Bombek Ihan, dr. med., asist. dr. Julija Germ, dr. med.,

asist. Andrej Kraševac Glaser, dr. med., doc. dr. Nina Gorišek Miksić, dr. med.,

doc. dr. Irena Grmek Košnik, dr. med., Lea Knez, dr. med.,

doc. dr. Mateja Logar, dr. med., izr. prof. dr. Tadeja Matos, dr. med.,

dr. Emil Pal, dr. med., prim. dr. Helena Ribič, dr. med., dr. Nataša Švent Kučina, dr. med.,

asist. dr. Tina Triglav, dr. med., Barbara Zdolšek, dr. med.

Lektorica za slovenski jezik

Bojana Maltarić

Izdala

Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, Ljubljana, 2024

Prelom

Studio Signum, d. o. o.

Fotografija na naslovnici

Marko Kolenc, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo MF UL

URL:

imi.si/14-banicevi-dnevi/

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v
Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID - 199265795

ISBN - 978-961-7092-65-3(PDF)

VSEBINA

Okužbe, povezane z zdravstveno oskrbo	5
Epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb v Sloveniji	13
Ocena bremena okužb, ki jih povzročijo proti antibiotikom odporne bakterije	21
Vloga mikrobiologov v državnem akcijskem načrtu za obvladovanje odpornih bakterij	36
Pojavnost proti meticilinu odpornega <i>Staphylococcus aureus</i> – MRSA v Sloveniji v letih 2017–2022	46
Pojavnost proti vankomicinu odpornih enterokokov (VRE) v Sloveniji v letih 2017–2022	53
Pojavnost <i>Klebsiella pneumoniae</i> , ki izloča encime ESBL, v Sloveniji v letih 2017–2022	62
Pojavnost enterobakterij, ki izločajo karbapenemaze, v Sloveniji med letoma 2017 in 2022	71
Pojavnost proti karbapenemom odpornega <i>Acinetobacter baumannii</i> (CRAb) v Sloveniji med letoma 2017 in 2022	87
Pojavnost proti karbapenemom odpornega <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – CRPs v Sloveniji v letih 2017–2022	96
Pojavnost bakterije <i>Escherichia coli</i> z ESBL v Sloveniji v letih 2017–2022	106
Higiena rok	117
Tveganje in preprečevanje okužb pri endoskopiji	122
Odtoki, izlivke – vir večkratno odpornih bakterij in načini obvladovanja	128
Problem gradenj v zdravstvu	135
Vzorčenje okolja operacijskih dvoran in interpretacija	140
Večkratno odporne bakterije v bolnišničnih odpadnih vodah	149
Prenosni aparati za razkuževanje zraka in površin – ponudba in dokazi o učinkovitosti	162
Mikrobiote in bolnišnične okužbe z večkratno odpornimi bakterijami	173
Epidemiološko spremljanje okužb s <i>Clostridioides difficile</i> v Sloveniji	180
<i>Candida auris</i> : porajajoči se patogen in ukrepi za preprečevanje prenosa v zdravstvenih ustanovah	189

Dekolonizacija bolnikov, ki so nosilci večkratno odpornih bakterij	200
Vloga cepljenja zdravstvenih delavcev pri preprečevanju bolnišničnih okužb	207
Večkratno odporne bakterije pri otrocih	213
Deleži različnih bakterijskih vrst in njihove značilne odpornosti iz hemokultur pred in med pandemijo covid-19 v regionalni bolnišnici (2017–2022)	218
Naraščanje števila okužb z <i>Acinetobacter baumannii</i> v Podravski in Pomurski regiji v času pandemije covid-19	228
Obvladovanje okužb, ki jih povzročijo proti vankomicinom odporni enterokoki, v Splošni bolnišnici Jesenice	240
Kolistin in novejši antibiotiki, ki delujejo proti po Gramu negativnim bacilom, odpornim proti karbapenemom	249
Netuberkulozne mikobakterije kot možen vir okužb v zdravstvu	259
Enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze – algoritem ukrepanja v UKC Ljubljana	270
Okužbe ortopedskih vzorcev z večkratno odpornimi stafilokoki	276

Okužbe, povezane z zdravstveno oskrbo

Healthcare associated infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolnišnične okužbe, okužbe, povezane z zdravstveno oskrbo, preprečevanje, zgodovina, povzročitelji

Ukrepi preprečevanja bolnišničnih okužb (BO) segajo 2500 let v zgodovino. Stare civilizacije do propada rimskega cesarstva so bile na tem področju zelo napredne, saj so močno poudarjale zračenje, zadostno razdaljo med ležečimi pacienti in higieno. V srednjem veku in razsvetljenstvu so se higienske razmere v bolnišnicah zelo poslabšale. Prenatranost, pomanjkanje osebne higiene in prenos *Streptococcus pyogenes* prek umazanih rok zdravnikov in medicinskih sester so bili glavni razlogi za poporodno in kirurško vročico ter gangreno in s tem povezano visoko umrljivost. Šele konec 18. stoletja je škotski ginekolog Alexander Gordon postavil tezo, da so kontaminirane roke in oblačila zdravnikov razlog za prenos okužb na pacientke, čemur sta nekaj desetletij pozneje pritrdila ameriški zdravnik Oliver Wendel Holms in madžarski ginekolog Ignatz Semmelweis, ki je v prakso vpeljal umivanje rok. Dobrih 20 let pozneje pa se je z uporabo prvih razkužil in asepse v kirurgiji, ki jo je uvedel Joseph Lister, začelo sodobno obdobje preprečevanja BO. Dvajseto stoletje je postavilo nove mejnike na področju preprečevanja BO (bolnišnice za infekcijske bolezni, odkritje antibiotikov, pojav odpornih bakterij, odkritje epidemiološko pomembnih mikroorganizmov – *Pseudomonas spp.*, HBV, HIV). Vzpostavili so se standardni ukrepi in specifični ukrepi, vezani na način prenosa mikroorganizmov. V 21. stoletju so največji izziv na področju preprečevanja okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo (OPZ), okužbe, ki prizadenejo imunsko oslabele in kritično bolne paciente, s poudarkom na po Gramu negativnih večkratno odpornih bakterijah, in grožnja novih nalezljivih bolezni, kot je bil covid-19. OPZ so postale pomemben kazalnik kakovostne in varne obravnave pacientov.

ABSTRACT

KEY WORDS: hospital, healthcare acquired infections, prevention, history, pathogens

Measures for preventing hospital acquired infections (HAIs) date back 2,500 years. Ancient civilizations up to the fall of the Roman Empire were very advanced in this area, placing great emphasis on ventilation, sufficient distance between patients, and hygiene. During the Middle Ages and the Renaissance, the hygienic condi-

¹ Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana
Korespondenca: tatjana.mrvic@kclj.si

tions in European hospitals were very bad. Overcrowding, lack of personal hygiene and transmission of *Streptococcus pyogenes* through the dirty hands of doctors and nurses were the main causes of postpartum and surgical fever and gangrene and the associated high mortality. It was not until the late 18th century that Scottish gynaecologist Alexander Gordon announced the thesis that contaminated doctors' hands and clothes were the reason for the transmission of infections to patients. This was confirmed a few decades later by American doctor Oliver Wendel Holms and Hungarian gynaecologist Ignatz Semmelweis, who introduced hand washing into practice. It was not until a good 20 years later that the modern era of HAIs prevention began with the use of the first disinfectants and asepsis in surgery introduced by Joseph Lister. The 20th century set new milestones in the field of prevention of HAIs (hospitals for infectious diseases, discovery of antibiotics, emergence of antibiotic-resistant bacteria, discovery of epidemiologically important microorganisms – *Pseudomonas spp.*, hepatitis B virus, human immunodeficiency virus). Standard measures and specific isolation measures linked to the mode of transmission of micro-organisms have been established. In the 21st century, major challenges in the field of prevention of HAIs are infections affecting immunocompromised and critically ill patients, with a focus on gram-negative multi-drug resistant bacteria and the threat of the emergence of new infectious diseases such as COVID-19. HAIs have also become an important indicator of the quality and safety of patient care.

UVOD

Okužbe, povezane z zdravstveno oskrbo (OPZ) (angl. *health care-associated infections*, HCAIs), so okužbe, ki jih bolniki dobijo med zdravstveno obravnavo. V preteklosti so bile to večinoma samo bolnišnične okužbe (BO) (angl. *nosocomial infections*), ki so nastale v neposredni povezavi z obravnavo bolnikov v akutnih bolnišnicah. Vemo pa, da se bolniki lahko okužijo tudi med obravnavo zunaj akutnih bolnišnic, zato zdaj uporabljamo širši termin OPZ, saj vključuje okužbe, ki se razvijejo pri bolnikih v različnih ustanovah, kjer prejemajo zdravstveno oskrbo (npr. bolnišnice, zdravilišča, rehabilitacijske ustanove, ambulate, dializni centri, domovi za kronično nego).

Breme OPZ in še zlasti BO je skozi zgodovino in v sodobni medicini veliko. Številne raziskave so pokazale, da so BO poleg kirurških zapletov in zapletov v povezavi z zdravljenjem najbolj pogosti neželeni učinki pri bolnišnični obravnavi. Po objavljenih podatkih v visoko razvitih državah med 5 in 15 % hospitaliziranih bolnikov dobi BO, v enotah intenzivne terapije pa celo 9–37 % (1).

Najpomembnejši vir BO so bolniki sami, ki predstavljajo rezervoar patogenov. Ostali viri so lahko tudi zdravstveni delavci (ZD), nezdravstveno osebje in obiskovalci. Ostali redkejši viri okužb so hrana, voda, krvni pripravki, organi in členonožci (sami ali kot vektorji).

ZGODOVINA IN RAZVOJ UKREPOV ZA PREPREČEVANJE OKUŽB V BOLNIŠNICAH

Zgodovina na področju ukrepov preprečevanja širjenja okužb v bolnišnicah je dolga vsaj 2500 let. Že leta 500 pr. n. št. so v takratnih civilizacijah Indije, Egipta, Palestine in Grčije obstajale organizirane bolnišnice za oskrbo obolelih. Higienski ukrepi, ki so jih upoštevali, so bili v glavnem posledica verskih prepričanj in ritualov čistosti.

So pa bili, kar je presenetljivo, veliko bolj strogi kot npr. ukrepi, ki so jih upoštevali oz. tolerirali v krščanski Evropi še v 19. stoletju (2). V starodavnih zapisih zasledimo navodila oz. napotke za preprečevanje BO: »Bolnišnice morajo načrtovati strokovnjaki, ki se spoznajo na gradnjo. Prostori morajo biti veliki, del mora biti dostopen vetrnemu toku, prostori ne smejo biti izpostavljeni prahu, dimu.« (2) V bolnišnicah so imeli enoposteljne bolniške sobe, površine so bile iz gladkega kamna, imeli so tudi prostore za kopanje. V takratnih judovskih bolnišnicah so okužbe preprečevali z izolacijo okuženih in uničevanjem kužnih predmetov. Prav tako so imeli navodila za preprečevanje širjenja okužb po zraku in navodila za preprečevanje okužb kirurške rane, saj so kirurgom prepovedovali, da bi se dotikali svežih ran. Vedeli so namreč, da roke povzročajo vnetje. V talmudu tudi prvič zasledimo omembo higiene rok (2).

Visoke higienske standarde pri oskrbi bolnikov so nadaljevali Rimljani, še posebno v vojaških bolnišnicah. Poleg enoposteljnih bolniških sob zasledimo že opise izkopanih peči zunaj kuhinj, ki bi lahko bile namenjene gretju instrumentov in povojev na visokih temperaturah (2).

Na žalost pa so se s propadom rimskega cesarstva okrog 5. stoletja in prevlado krščanstva higienske razmere v Evropi skrajno poslabšale. Zgodnja krščanska cerkev je namreč nasprotovala umivanju in skrbi za telo (2). V srednjem veku so bile bolnišnice prenatrpane s pacienti, več jih je delilo eno posteljo (porodnice, kužni bolniki, kirurški bolniki), ni bilo zračenja. Šele proti koncu 18. stoletja je madam Necker, žena francoskega finančnega ministra, predlagala, da bi zdravili vsakega bolnika v svoji postelji (2).

V srednjem veku so se pojavili zdravniki kirurgi, ki so sicer neuspešno skušali z novimi pristopi zmanjšati število okužb v bolnišnicah. V 13. stoletju je najbolj slaven italijanski kirurg Teodorik Borgognoni ugotovil, da gnojenje ran preprečuje dobro celjenje. V praksi je zato rane temeljito očistil in zašil, da bi preprečil kontaminacijo iz zraka (1). Nemški kirurg Caspar Stromayr, ki je bil specialist za operacije kil, je svoje bolnike pred operacijo okopal in obril na mestu reza (2).

Angleški vojaški kirurg sir John Pringl je na podlagi natančnih epidemioloških raziskav bolnišnične vročice (tifus), driske (šigela) in srbečice (garje) uvedel velike sanitarne reforme v vojaške bolnišnice, kjer je delal. Zahteval je zadostno prezračevanje in dovolj prostora med bolniki. Bolnike so ob sprejemu očistili in preoblekli, njihovo obleko pa zažgali. V povezavi z njim v literaturi prvič zasledimo pojem antiseptikov (2). V 18. stoletju so v britanski mornarici ob izbruhih tifusa in respiratornih okužb na ladjah prvi opravili poskuse dezinfekcije zraka s hlapi dušikove kisline (2). Zasledimo tudi omembo karbolne kisline kot možnega razkužila v bolnišnicah, vendar je trajalo še več kot 50 let, da se je ta začela uporabljati (Lemaire 1863 in Lister 1865) (2). Leta 1795 je francoski svet za zdravje izdal priporočila za preprečevanje bolnišničnih okužb, ki so vsebovala navodila za vzdrževanje čistega zraka in razkuževanje določenih predmetov, ki so jih uporabljali v bolnišnicah (2). A jim s temi ukrepi ni uspelo izrazito vplivati na zmanjšanje pojavnosti kirurške gangrene in kirurške vročice oz. pooperativne smrti zaradi njih, ki je v velikih bolnišnicah presegala 50 %.

Problem neustrezne higiene in okužb v bolnišnicah je bil poleg kirurgije najbolj viden na področju porodništva. Konec 18. stoletja so zaradi slabih socialnih razmer porodnice začele rojevati v bolnišnicah, temu pa so sledili veliki

izbruhi poporodne vročice. Škotski ginekolog Alexander Gordon je bil prvi, ki je že leta 1795 ugotovil, da so kontaminirane roke in obleke zdravnikov verjetno vir okužb in predlagal skrbno umivanje kot preventivni ukrep pri preprečevanju prenosa okužbe, 50 let pozneje je ameriški zdravnik Oliver Wendel Holmes povzel in objavil njegove znanstvene ugotovitve, madžarski ginekolog Ignatz Semmelweis pa je še nekaj let pozneje prišel do istih zaključkov in uvedel v prakso razkuževanje rok s kloriranim apnom, s čimer je dosegel desetkratno znižanje incidence poporodne vročice v Dunajski splošni bolnišnici (nem. *Wien Allgemeines Krankenhaus*,) kjer je delal. Vsi trije so bili zaradi svoje teorije o nalezljivosti bolezni v veliki nemilosti svojih kolegov (2).

Z uvedbo kirurške asepse, za kar so v drugi polovici 19. stoletja poskrbeli britanski kirurg Joseph Lister in njegovi učenci, ter novimi odkritji na področju bakteriologije se je zmanjšala tudi pojavnost okužb kirurške rane in umrljivost zaradi njih (2).

Dvajseto stoletje je prineslo veliko novosti. Opazovanja in spoznanja o prenosih infekcijskih bolezni (ošpice, norice, škrlatinka, oslovski kašelj, davica, meningokokni meningitis) prek zraka na mešanih bolnišničnih oddelkih so na začetku 20. stoletja rezultirala v ustanovitvi številnih novih bolnišnic za infekcijske bolezni (2).

Odkritji penicilina (leta 1928) in sulfonamidov (leta 1932) sta mejnika v zdravljenju infekcijskih bolezni. Poleg pozitivnega vpliva na izhod do tedaj smrtnih okužb (tudi bolnišnično pridobljenih) pa je njihova uporaba na žalost že kmalu vodila v pojav odpornosti *Staphylococcus aureus*, ki je bil pomemben povzročitelj BO (2). Z razvojem novih antibiotikov v naslednjih 50 letih je postajal problem odpornosti bakterij vse večji in med povzročitelji BO so začele prevladovati po Gramu negativne bakterije, odporne na antibiotike.

Zavedanje o problematiki širjenja okužb v bolnišnicah je v sedemdesetih letih v Združenih državah privedlo do vzpostavitve avtomatskega sistema sedmih kategorij izolacij: stroga, respiratorna, protektivna, enterična, rane in koža, izločki ter kri. V osemdesetih letih so na Centru za nadzor nad boleznimi (angl. *Center for Disease Control*, CDC) v praksi uveljavili univerzalne ukrepe, v devetdesetih letih so sistem nadgradili, standardnim (univerzalnim) ukrepom so dodali še tri izolacijske (kontaktni, kapljični, aerogeni) (3).

POVZROČITELJI BOLNIŠNIČNIH OKUŽB NEKOČ IN DANES

Bakterije

Do 20. stoletja so bile kirurške poporodne okužbe večinoma posledica okužb s *Streptococcus pyogenes*, ki jih je na bolnike preneslo zdravstveno osebje – predvsem zdravniki s svojimi kontaminiranimi rokami in oblačili (2). Odkritje in uporaba prvih antibiotikov – penicilina in sulfonamidov v tridesetih in štiridesetih letih 20. stoletja – sta privedla do uspešnega zdravljenja okužb, povzročenih s *S. pyogenes*, in postopoma do sprememb v povzročiteljih BO. V prvi polovici 20. stoletja je *S. pyogenes* kot vodilnega povzročitelja bakterijskih BO zamenjal *S. aureus*. Od petdesetih let 20. stoletja so najpomembnejše povzročiteljice BO postopoma postale po Gramu negativne bakterije *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* in *Pseudomonas spp.* Te bakterije imajo še posebno sposobnost razvoja odpornosti proti antibiotikom in preživetja celo v manj ugodnih razmerah v bolnišničnem okolju. Uporaba širokospektralnih antibiotikov na internističnih in kirurških oddelkih je še dodat-

no vplivala na pojavnost resnih sistemskih okužb – bakteriemij, povzročenih s po Gramu negativnimi bacili, posebno odpornim *Pseudomonas spp.* v šestdesetih letih 20. stoletja. BO s to bakterijo so bile praktično vedno vezane na bolnike z resnimi osnovnimi obolenji, kot so maligna obolenja, posebno hematološka, sladkorna bolezen, predhodno zdravljenje z antibiotiki ali kortikosteroidi. Do leta 1967, ko sta za zdravljenje prišla v uporabo gentamicin in karbenicilin, so imele te okužbe visoko smrtnost (2). Že takrat so spoznali, da so pomembni rezervoarji psevdomonasa v bolnišničnem okolju povezani z vlago – npr. antiseptične raztopine, mazila, različne tekočine, nočne posode, vlažilci zraka (2). Danes ocenjujemo, da so po Gramu negativne bakterije odgovorne kar za 20–40 % OPZ in da je znaten delež teh bakterij, posebno v državah v razvoju, odporen proti antibiotikom (1).

Leta 1976 je bila v sklopu raziskave legionarske bolezni v ZDA odkrita *Legionella pneumophila*, ki se je izkazala kot pomemben patogen, tudi BO, v povezavi s hladilnimi napravami in vodovodnim omrežjem (4).

Virusi

Virusi so pomembni povzročitelji okužb tako pri bolnikih kot tudi pri zdravstvenih delavcih (ZD). Ošpice in norice so bile in ostajajo pomemben povzročitelj BO, ker se prenašajo aerogeno. Drugi pomembni virusni povzročitelji so tisti, ki se lahko prenašajo z okuženo krvjo. Največ je opisov prenosov okužb s HBV. Že od leta 1885 v literaturi zasledimo izbruhe zlatenice, povezane z uporabo injekcij krvnih pripravkov in cepiv (2). Verjetno največji izbruh zlatenice (pozneje opredeljene kot okužbe s HBV) je bil opisan med ameriškimi vojaki l. 1942, ko so prejeli cepivo proti rumeni mrzlici, stabilizirano s človeškim serumom. Zbolelo je 49.233 oseb, 84 jih je umrlo (2). Leta 1965 je ameriški zdravnik in genetik Baruch Samuel Blumberg odkril t. i. avstralski antigen, ki so ga pozneje identificirali kot HBs Ag (2). Kako z lahkoto se HBV prenaša med neustrezno zaščiteni ZD ob ravnanju z okuženo krvjo, je pokazal izbruh okužb HBV v Edinburgu v letih 1969–70. Okužen bolnik, ki je potreboval hemodializo, je bil vir okužbe za druge bolnike in nekaj ZD, od katerih so štirje umrli (2). Uvedba cepljenja proti HBV leta 1986 in pasivna zaščita s specifičnimi hiperimunskimi imunoglobulini proti HBV sta omogočila učinkovito zaščito pacientov in ZD pred boleznijo.

Leta 1981 je bil odkrit HIV, ki je bil v osemdesetih letih usoden tudi za večje število ZD, ki so se okužili ob neustreznem ravnanju s krvjo okuženih bolnikov. CDC je v ZDA z namenom zaščite ZD pred okužbo leta 1985 v prakso uvedel koncept univerzalnih ukrepov (uporaba osebne varovalne opreme pri stiku s krvjo, umivanje rok po odstranitvi rokavic, varovanje pred poškodbo z ostrimi predmeti) (4).

V zadnjih dvajsetih letih so se pojavili novi respiratorni virusi – pandemski gripa H1N1, MERS, Sars-CoV 1 in 2, ki se širijo po zraku in ob neustreznih oz. pomanjkljivih higienskih ukrepih predstavljajo grožnjo zaradi potenciala hitrega širjenja po zraku in velike obolevnosti tako bolnikov kot tudi ZD (5).

Glive

Čeprav okužbe z glivami predstavljajo grožnjo za bolnikovo zdravje, so bile kot možni povzročitelji BO v preteklosti zapostavljene. Uporaba prvih antibiotikov v štiridesetih in petdesetih letih ni vplivala samo na pojav odpornih bakterij, kot je *S. aureus*, temveč tudi na spremembo mikrobiote in s tem omogočila pojav opor-

tunističnih okužb, povzročenih s *Candida* spp. (6). V zadnjih desetletjih incidenca invazivnih glivnih BO močno narašča. Dejavniki, ki vplivajo na to, vključujejo starajoče se prebivalstvo v razvitih državah, povečano incidenco rakavih obolenj, povečano zdravljenje v enotah intenzivne terapije ter povečano število presaditev solidnih organov in krvotvornih matičnih celic. Na relativno pogostost glivnih BO vpliva intenziteta imunosupresije. Za invazivne okužbe s *Candida* spp. zadostuje že minimalna imunosupresija. Okužbe z aspergili se pojavljajo pri bolnikih z zmerno do hudo motnjo imunosti. Ostali povzročitelji, kot so *Mucorales*, *Fusarium* in druge plesni, so manj pogosti in jih dokažemo praktično samo pri najbolj imunsko oslabilih bolnikih (7). Če so okužbe s *Candida* spp. bolj ali manj endogene, pa so za okužbe z aspergili in drugimi redkejšimi plesnimi pomembni okoljski dejavniki, predvsem zemlja, zrak oz. klimatizacija v bolnišnicah (7). Izjema med *Candida* spp. je *Candida auris*, novoodkrita vrsta, ki se prenaša s kontaktom in je v zadnjih dveh desetletjih povzročila nekaj bolnišničnih izbruhov po vsem svetu. Zanja je značilna velika odpornost proti antimikotikom, velika sposobnost ohranjanja v okolju in hiter prenos prek posrednega ali neposrednega stika (8).

Paraziti

V moderni medicini, kjer je vse več imunsko oslabilih bolnikov, imajo pomembno mesto med povzročitelji BO tudi paraziti. Po raziskavi iz leta 2007 približno 0,6 do 1 % BO po svetu, odvisno od geografske regije, povzročijo paraziti (9). Okužbe (npr. toksoplazmoza, malarija, babezioza, filarioza, lišmanioza, ki jih lahko bolnik dobi s transfuzijo krvnih pripravkov ali ob presaditvi organov, imajo v nasprotju z okužbami, pridobljenimi na druge običajne načine, bolj resen ali celo usoden potek (10).

IZZIVI PREPREČEVANJA OKUŽB V ZDRAVSTVU DANES IN V PRIHODNOSTI

OPZ v sodobni medicini predstavljajo glavno varnostno grožnjo za izvajalce zdravstvene dejavnosti in bolnike. Število teh okužb v svetu alarmantno narašča, še zlasti v državah z rastočo ekonomijo, kjer je delež 3–20-krat višji kot v razvitih državah (1). BO povečujejo obolevnost, smrtnost, podaljšujejo bivanje v bolnišnicah in stroške zdravljenja. V ZDA ocenjujejo, da je letni strošek v povezavi z BO med 28 in 45 milijard dolarjev, umre pa 90.000 ljudi (1). BO so v ZDA med petimi najpogostejšimi razlogi smrti (1). V Evropi (Evropska unija, Islandija, Norveška) po ocenah letno pridobi BO 3,8 milijona pacientov, umre jih 90.000 (10). Vsaj 20 % teh okužb bi lahko preprečili z boljšimi ukrepi in upoštevanjem navodil za preprečevanje in obvladovanje prenosa okužb (11). Zaradi vsega naštetega je pomembno, da države in zdravstvene ustanove vzpostavijo učinkovite programe za preprečevanje in obvladovanje okužb (POBO) ter ustrezno izobrazijo zdravstveni kader, ki na tem področju dela.

Druga točkovna presečna raziskava o BO, ki jo je v letih 2016 in 2017 koordiniral Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) in je vključevala 28 držav Evropske unije in Evropske gospodarske skupnosti ter Srbijo, je pokazala, da obstajajo velike razlike v strukturnih in procesnih kazalnikih med bolnišnicami v evropskih državah. Na žalost se je Slovenija med 29 sodelujočimi državami na več

področjih znašla med najslabšimi: po številu enoposteljnih sob glede na skupno število bolniških postelj, številu sob za aerogeno izolacijo, številu zdravnikov za obvladovanje okužb, spremljanju okužb kirurške rane in spremljanju BO v enotah intenzivne terapije (12).

Na podlagi dobljenih podatkov so na ECDC pripravili najpomembnejša priporočila:

- Nujno je potrebna harmonizacija usmerjene diagnostike in izboljšanje dostopnosti mikrobioloških preiskav v Evropski uniji in Evropski gospodarski skupnosti.
- Povečanje števila medicinskih sester za obvladovanje bolnišničnih okužb na idealno 1 sestro za obvladovanje BO na 100 postelj.
- Namestitev alkoholnih razkuževalnikov na mesta oskrbe pacientov.
- Povečanje števila enoposteljnih sob z namenom izboljšanja izolacijskih kapacitet.
- Izboljšanje pregledovanja predpisane antibiotične terapije in njena deeskalacija, če je mogoče.
- Zagotavljanje praktičnega izobraževanja in ustrezno usposobljenega osebja za področje POBO ter časa za svetovanje na področju protimikrobne terapije (12).

Leta 2016 je bil opravljen tudi sistematični pregled javno dostopnih informacij o spremljanju protimikrobne odpornosti in OPZ v Evropi (protokol SUSPIRE). Raziskovalci so v 27 državah ali regijah identificirali 112 programov ali aktivnosti za spremljanje (13). Javno dostopnih informacij ni bilo na voljo za 12 držav: Bolgarijo, Ciper, Češko republiko, Estonijo, Islandijo, Latvijo, Lihtenštajn, Luksemburg, Malto, Poljsko, Romunijo in Slovenijo. Raziskovalci so bili tudi zelo presenečeni, kako težko je bilo pridobiti protokole za spremljanje OPZ in protimikrobne odpornosti. V nekaterih državah objavljenih protokolov sploh niso našli, v drugih pa niso bili dovolj podrobni (13).

Velik vpliv na obravnavo OPZ je imela nedavna pandemija covid-19. Nedvoumno je pokazala, kako pomembno je področje POBO za varnost pacientov in ZD. V letih 2020 in 2021 je zaradi velikega števila pacientov, ki so potrebovali bolnišnično obravnavo, in spremenjenega načina dela (npr. obvezno dvojno orokavičenje rok in posledično opuščanje higiene rok, pomanjkanje ZD) zraslo število BO (okužb sečil, pljučnic v povezavi z umetnim predihavanjem, okužb krvi v povezavi z žilnimi katetri, kolonizacij z večkratno odpornimi bakterijami). Za ZD pa so velik problem predstavljale okužbe s covidom-19, pridobljene med obravnavo okuženih pacientov. Zdravstvene ustanove, ki so imele področje POBO urejeno že pred pandemijo in so imele ustrezno izobražene ZD (zdravnike in sestre za obvladovanje BO), so se hitreje in bolje prilagodile novim izzivom, zato jim je uspelo ohraniti relativno stabilne trende na področju OPZ. S posebnimi izzivi so se med pandemijo soočali tudi domovi za kronično nego, ki so morali prevzeti velik del zdravstvene oskrbe okuženih stanovalcev. Zdravstveno osebje tam pa bodisi sploh ni imelo znanja s področja preprečevanja OPZ ali pa ga je imelo premalo.

Glede na zapisano bi morala Slovenija čim prej pripraviti strategijo za področje preprečevanja in obvladovanja OPZ na različnih ravneh. Ključno pa je, da se najprej poleg ustrezne zakonodaje zagotovijo enotna informacijska podpora in finančna sredstva, ki bodo omogočila tudi izpolnitev priporočil ECDC.

ZAKLJUČEK

Sodobna medicina z novimi pristopi k zdravljenju, novimi protimikrobnimi zdravili, izboljšanjem mikrobiološke diagnostike in digitalizacijo zdravstva posega tudi na področje POBO. Nove nalezljive bolezni lahko v prihodnosti potencialno predstavljajo grožnjo celotnemu zdravstvenemu sistemu. Zato je pomembna njena ustreznost pripravljenosti, tudi na področju POBO. Danes, še bolj pa v prihodnosti, bo zato nujno povezovanje različnih strokovnjakov, ki delujemo na področju OPZ, mikrobiologije in infektologije. Samo tako bomo lahko zagotovili varno in kakovostno obravnavo pacientov ter varno delovno okolje za ZD.

LITERATURA

1. Haque M, Sartelli M, McKimm J, et al. Health care-associated infections – an overview. *Infect Drug Resist.* 2018;11:2321–33.
2. Selwyn S. Hospital infection: the first 2500 years. *J Hosp Infect.* 1991;18 Suppl A:5–64.
3. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al., and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. 2007 [cited 2023 Nov 5]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>
4. Winn WC Jr. Legionnaires disease: historical perspective. *Clin Microbiol Rev.* 1988;1(1):60–81.
5. Gray GC, Abdelgadir A. While We Endure This Pandemic, What New Respiratory Virus Threats Are We Missing? *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(3):ofab078.
6. Homei A, Worboys M. Fungal Disease in Britain and the United States 1850–2000: Mycoses and Modernity. Basingstoke (UK): Palgrave Macmillan; Introduction. 2013 [cited 2023 Nov 5]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169219/>.
7. Perloth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol.* 2007;45(4):321–46.
8. Ahmad S, Asadzadeh M. Strategies to Prevent Transmission of *Candida auris* in Healthcare Settings. *Curr Fungal Infect Rep.* 2023;17(1):36–48.
9. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, et al.; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2002;302(21):2323–9.
10. Fürnkranz U, Walochnik J. Nosocomial Infections: Do Not Forget the Parasites! *Pathogens.* 2021;10(2):238.
11. OECD/European Union. "Healthcare-associated infections", in *Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle*, OECD Publishing, Paris/European Union, Brussels. 2018 [cited 2023 Nov 5]. Dostopno na: https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-45-en.
12. 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 [cited 2023 Nov 5]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-5>.
13. Núñez-Núñez M, Navarro MD, Palomo V, et al.; EPI-Net, Combacte-Magnet and EUCIC Group for SUSPIRE. The methodology of surveillance for antimicrobial resistance and healthcare-associated infections in Europe (SUSPIRE): a systematic review of publicly available information. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Feb;24(2):105–9.

Epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb v Sloveniji

Surveillance of hospital-acquired infections in Slovenia

VIRI FINANČNIH SREDSTEV

Koordiniranje epidemiološkega spremljanja bolnišničnih okužb na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ) poteka v okviru vsakoletnega nacionalnega programa, ki ga financira Ministrstvo za zdravje. Koordinacija izvedbe zadnjih treh slovenskih nacionalnih presečnih raziskav bolnišničnih okužb na NIJZ pa je bila financirana pri Javni agenciji za znanstvenoraziskovalno in inovativno dejavnost (ARIS) in Ministrstvu za zdravje (evidenčne številke raziskovalnih projektov: L3-2345, V3-1639, V3-2292).

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolnišnične okužbe, epidemiološko spremljanje, Slovenija

Izhodišča: Preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb temelji na rezultatih epidemiološkega spremljanja. Nacionalni inštitut za javno zdravje koordinira delovanje nacionalne mreže za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb, ki je metodološko usklajeno s standardiziranim epidemiološkim spremljanjem bolnišničnih okužb v bolnišnicah za akutno oskrbo v Evropi.

Metode: S slovenskimi protokoli, ki so usklajeni s protokoli Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni, izvajamo: (a) slovenske nacionalne presečne raziskave bolnišničnih okužb; (b) epidemiološko spremljanje okužb kirurške rane in (c) epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb, povzročenih z bakterijo *Clostridioides difficile* (ESCDI). V letu 2023 smo začeli epidemiološko spremljati tudi bolnišnične okužbe v enotah intenzivnega zdravljenja.

Rezultati: Leta 2017 smo v tretji slovenski nacionalni presečni raziskavi bolnišničnih okužb ocenili, da je v 21 bolnišnicah na dan raziskave imelo bolnišnično okužbo ali pa je bilo še vedno zdravljenih zaradi bolnišnične okužbe 6,6 % bolnikov. Rezultati so bili podobni ocenjeni prevalenci v državah Evropske unije in Evropskega gospodarskega prostora (EU/EGP). Rezultati epidemiološkega spremljanja okužb kirurške rane v obdobjih 2013–2016 in 2017–2022 so pokazali, da je bila v

¹ Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Zaloška 29, 1000 Ljubljana

² Zdravstveno podatkovni center, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

³ Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 1000 Maribor

⁴ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: irena.klavs@nijz.si

določenih bolnišnicah po nekaterih operacijah ocenjena gostota incidence okužbe kirurške rane pred odpustom višja od 90. percentila ustreznih ocen za države EU/EGP. Rezultati epidemiološkega spremljanja okužb, povzročenih z bakterijo *Clostridioides difficile* (ESCDI), v obdobju 2016–2020 so pokazali, da je bila pojavnost teh okužb v petih bolnišnicah podobna pogostosti v drugih državah EU/EGP. Rezultatov epidemiološkega spremljanja bolnišničnih okužb v enotah intenzivnega zdravljenja še nimamo.

Zaključki: Nacionalni in mednarodno primerljivi rezultati epidemiološkega spremljanja bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah bodo prispevali k njihove-
mu preprečevanju in obvladovanju.

ABSTRACT

KEY WORDS: hospital-acquired infections, surveillance, Slovenia

Background: Prevention and control of hospital-acquired infections is based on surveillance. The National Institute of Public Health coordinates the operation of the national Network for surveillance of hospital-acquired infections, which is methodologically compatible with the surveillance of hospital-acquired infections in European acute care hospitals.

Methods: With Slovenian protocols adopted from European Centre for disease Prevention and Control protocols we conduct: (a) Slovenian national hospital-acquired infections prevalence surveys; (b) surveillance of surgical site infections; and (c) surveillance of infections with *Clostridioides difficile*. In 2023, we started with the surveillance of hospital-acquired infections in intensive care units.

Results: In 2017, we estimated for 21 participating hospitals in the third Slovenian national survey of hospital-acquired infections, that overall 6,6 % of patients had at least one hospital-acquired infections on the day of the survey or were still treated because of one. This estimated prevalence was similar to that in European Union and European Economic Area (EU/EEA) countries. The results of surgical site infection surveillance during 2013-2016 and 2017-2022 indicated that in some of the participating hospitals for some of the operations under observation, the surgical site infection incidence density before discharge were higher than the 90th percentile of respective estimates for EU/EEA countries. The results of surveillance of infections with *Clostridioides difficile* during 2016-2020 in five participating hospitals were similar to other EU/EEA countries. The results of the surveillance of hospital-acquired infections in intensive care units are not yet available.

Conclusions: Nationally and internationally comparable results of our hospital-acquired infections surveillance in Slovenian hospitals will contribute to their prevention and control.

IZHODIŠČA

Bolnišnične okužbe (BO) so velik javnozdravstveni problem v Sloveniji, Evropi in svetu (1–15). Programi njihovega preprečevanja in obvladovanja z obveznim epidemiološkim spremljanjem pomembno prispevajo k nižji pogostosti BO v bolnišnicah za akutno oskrbo (16). Epidemiološko spremljanje kot eno izmed osmih jedrnih komponent oziroma eno izmed osmih minimalnih zahtev za programe preprečevanja in obvladovanja okužb priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (17–19).

Obvezno pa je tudi po Zakonu o nalezljivih boleznih (Uradni list RS, št. 33/06 – uradno prečiščeno besedilo, 49/20 – ZIUZEOP, 142/20, 175/20 – ZIUOPDVE, 15/21 – ZDUOP, 82/21 in 178/21 – odl. US in 125/22) ter Pravilniku o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb (Ur. l. RS št. 74/99 in Ur. l. RS št. 10/11).

Številne države članice Evropske unije in Evropskega gospodarskega prostora (EU/EGP) so v skladu s priporočili Sveta Evropske unije o varnosti pacientov, vključno s preprečevanjem in nadzorom okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo, razvile nacionalne sisteme epidemiološkega spremljanja BO v bolnišnicah (20). Ocene stopenj pojavnosti ali prevalence različnih BO v različnih skupinah bolnikov primerjajo med sodelujočimi bolnišnicami in uporabljajo tudi kot kazalnike kakovosti. Od leta 2008 koordinacijo epidemiološkega spremljanja BO v bolnišnicah za akutno oskrbo v državah EU/EGP izvaja Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control* – ECDC).

Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) koordinira delovanje slovenske nacionalne Mreže za epidemiološko spremljanje BO (MESBO), ki je metodološko usklajeno s standardiziranim epidemiološkim spremljanjem BO v bolnišnicah za akutno oskrbo v državah EU/EGP.

Cilji MESBO so:

- spremljati pojavnost različnih BO v različnih skupinah bolnikov;
- spremljati prevalenco BO (vseh in posameznih vrst BO) in uporabo protimikrobnih učinkovin v rednih časovnih intervalih med vsemi bolniki;
- spremljati pojavljanje mikroorganizmov, ki povzročajo BO, ter njihovo odpornost proti protimikrobnim učinkovinam in
- spremljati nekatere procesne in strukturne dejavnike programov preprečevanja in obvladovanja BO.

Pomemben cilj MESBO je primerjanje rezultatov epidemiološkega spremljanja BO v slovenskih bolnišnicah z referenčnimi vrednostmi za države EU/EGP, ki jih redno objavlja ECDC (8–13).

Namen prispevka je navesti metode različnih komponent MESBO ter predstaviti nekaj že objavljenih rezultatov.

METODE

V skladu s slovenskimi protokoli, ki so objavljeni na spletnih straneh NIJZ in so usklajeni z ustreznimi protokoli ECDC (21–24), izvajamo tri različne komponente epidemiološkega spremljanja BO v bolnišnicah za akutno oskrbo:

- (a) slovenske nacionalne presečne raziskave BO (SNPRBO) (25);
- (b) epidemiološko spremljanje okužb kirurške rane (ESOKR) (26);
- (c) epidemiološko spremljanje okužb, povzročenih z bakterijo *Clostridioides difficile* (ESCDI).

V letu 2023 smo začeli izvajati tudi epidemiološko spremljanje BO v enotah intenzivnega zdravljenja (ESBOEIZ) v skladu s protokolom ECDC (24, 27).

Za vzpostavitev MESBO smo pridobili soglasje Komisije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje (številka soglasja 68/04/08).

REZULTATI

Slovenske nacionalne presečne raziskave bolnišničnih okužb

Izvedli smo že tri SNPRBO v vseh slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo, prvo (SNPRBO I) leta 2001, drugo (SNPRBO II) leta 2011 in tretjo (SNPRBO III) leta 2017. Rezultate prvih treh smo objavili (1– 5). V letu 2023 poteka SNPRBO IV. Tu na kratko povzemamo rezultate SNPRBO III.

Podatke smo zbrali leta 2017 v vseh 21 slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. Med 5743 bolniki jih je bilo 31,8 % v času hospitalizacije operiranih. Na dan raziskave je imelo 48,2 % bolnikov periferni žilni kateter (PŽK), 9,4 % osrednji žilni kateter (OŽK), 19,1 % urinski kateter in 3,1 % je bilo intubiranih. Na dan raziskave je imelo BO 4,4 % (95-odstotni interval zaupanja /IZ/: 3,9–4,9 %) bolnikov in dodatnih 2,2 % (95-odstotni IZ: 1,8–2,6 %) bolnikov je bilo še vedno zdravljenih zaradi BO, torej je imelo BO 6,6 % (95-odstotni IZ: 6,0–7,2 %) bolnikov oziroma je bila prevalenca bolnikov z najmanj eno BO 6,6 %. Najvišja je bila prevalenca pljučnic (1,9 %), sledile so okužbe kirurške rane (1,5 %) in okužbe sečil (1,2 %). Delež bolnikov z vsaj eno BO je bil najvišji v enotah za intenzivno zdravljenje (EIZ) (30,6 %). V primerjavi z bolniki, pri katerih ni bilo invazivnih posegov, so imeli bolniki z OŽK 4,1-krat večji obet BO (prilagojeno razmerje obetov /pRO/ 4,1; 95-odstotni IZ: 3,1–5,4), bolniki s PŽK 3,0-krat višji obet BO (pRO 3,0; 95-odstotni IZ: 2,3–3,9), bolniki z urinskim katetrom 1,8-krat višji obet BO (pRO 1,8; 95-odstotni IZ: 1,4–2,3) in operirani bolniki 1,6-krat višji obet BO (pRO 1,6; 95-odstotni IZ: 1,2–2,0). Vsaj en mikroorganizem je bil osamljen pri 52,3 % epizodah BO, eden pri 36,4 % in več pri 15,9 %. Najpogosteje osamljeni mikroorganizmi so bili *Escherichia coli* (13,3 %), *Staphylococcus aureus* (10,0 %) in *Streptococcus* spp. (10,0 %). Med 19 okužbami prebavil s prepoznanim povzročiteljem je bil *C. difficile* osamljen pri 12 bolnikih. Rezultati so bili podobni rezultatom v drugih državah EU/EGP.

Epidemiološko spremljanje okužb kirurške rane

Rezultati ESOKR v obdobju 2013–2016 so bili objavljeni (6). Na kratko, prostovoljno je sodelovalo sedem slovenskih bolnišnic: Splošna bolnišnica (SB) Brežice, SB Celje, SB Jesenice, SB Slovenj Gradec, Univerzitetni klinični center (UKC) Ljubljana in UKC Maribor. Zbrali smo podatke za 1080 pacientov, od katerih je bilo 57,4 % pacientov s holecistektomijo (iz treh bolnišnic), 29,0 % pacientk s carskim rezom (iz štirih bolnišnic), 4,7 % pacientov po artroplastiki kolka (iz ene bolnišnice), 4,5 % po artroplastiki kolena (iz ene bolnišnice) in 4,4 % pacientov po operaciji debelega črevesa (iz ene bolnišnice) (6). Skupna ocena gostote pojavnosti okužb kirurške rane (OKR) pred odpustom je bila za carski rez 3,7 na 1000 bolniško oskrbnih dni po operaciji (BODPO) (95-odstotni IZ: 1,4–8,1; razpon vrednosti za posamezne bolnišnice: 0,0–11,5). Skupna ocena gostote pojavnosti OKR pred odpustom je bila za holecistektomijo 6,8 na 1000 BODPO (95-odstotni IZ: 3,5–11,9; razpon vrednosti za posamezne bolnišnice: 4,1–11,9). Gostota pojavnosti OKR pred odpustom je bila po operaciji črevesa 24,8 (95-odstotni IZ: 12,5–44,0) in za artroplastiko kolka 2,6 (95-odstotni IZ: 0,2–14,2) na 1000 BODPO. Med 49 pacienti z artroplastiko kolena ni bilo nobene OKR. Ocenjene stopnje pojavnosti so se med različnimi operacijami in med sodelujočimi bolnišnicami razlikovale. V nekaterih bolnišnicah so bile posamezne ocene stopenj pojavnosti za nekatere od operacij, vključenih v ESOKR, v

primerjavi z referenčnimi podatki za države EU/EGP za obdobje 2013–2014 zelo velike (mediana skupne ocene gostote pojavnosti OKR pred odpustom na 1000 BODPO: 1,5 za holecistektomije, 0,7 za carske reze, 5,7 za operacije črevesja in 0,7 za artroplastiko kolka) (28).

V obdobju 2017–2022 je v ESOKR prostovoljno sodelovalo šest slovenskih bolnišnic: Bolnišnica za ginekologijo in porodništvo Kranj, Bolnišnica za ženske bolezni in porodništvo Postojna, SB Brežice, SB Jesenice, SB Nova Gorica, UKC Maribor. Zbrali smo podatke za 1437 pacientov z opazovano operacijo, od katerih je bilo 46,8 % pacientov s holecistektomijo (iz treh bolnišnic), 16,7 % pacientk s carskim rezom (iz štirih bolnišnic), 33,0 % pacientov po artroplastiki kolka (iz dveh bolnišnic) in 3,5 % po artroplastiki kolena (iz ene bolnišnice). Skupna ocena gostote pojavnosti OKR pred odpustom je bila za holecistektomijo 1,4 na 1000 BODPO (95-odstotni IZ: 0,3–4,2; razpon vrednosti za posamezne bolnišnice: 0,0–16,9). Skupna ocena gostote pojavnosti OKR pred odpustom je bila za carski rez 1,5 na 1000 BODPO (95 % IZ: 0,2–5,5; razpon vrednosti za posamezne bolnišnice: 0,0–8,3). Gostota pojavnosti OKR pred odpustom je bila za artroplastiko kolka 0,3 na 1000 BODPO (95 % IZ: 0,0–1,7; razpon vrednosti za posamezne bolnišnice: 0,0–0,4). Med 50 pacienti z artroplastiko kolena ni bilo pred odpustom nobene OKR. Mediane skupne ocene gostote pojavnosti OKR pred odpustom na 1000 BODPO za obdobje 2018–2020 v državah EU/EGP so bile: 1,4 za holecistektomije, 0,5 za carske reze, 0,3 za artroplastiko kolka in 0,1 za artroplastiko kolena (11).

Epidemiološko spremljanje okužb, povzročenih s *Clostridioides difficile*

Med letoma 2016 in 2020 je v ESCDI prostovoljno sodelovalo pet slovenskih bolnišnic za akutno oskrbo: SB Brežice, SB Nova Gorica, SB Novo mesto, UKC Ljubljana in UKC Maribor. Podatki so bili zbrani za 652 pacientov z okužbo, povzročeno z bakterijo *C. difficile* (angl. *Clostridioides difficile* infections – CDI). Med njimi je bilo 490 (75,2 %) z zdravstveno oskrbo povezanih CDI. Skupna ocena gostote pojavnosti za obdobje 2016–2020 je bila 2,52 primera CDI na 10.000 bolniško oskrbnih dni (BOD) (razpon vrednosti za posamezne bolnišnice: 0,28–6,28). Mediana skupne ocene gostote pojavnosti CDI v EU/EGP za obdobje 2016–2017 je bila 3,48 primera CDI na 10.000 BOD (29). Podrobnejši rezultati so objavljeni (7).

Epidemiološko spremljanje BO v enotah intenzivnega zdravljenja

V letu 2023 smo začeli pilotirati epidemiološko spremljanje BO v EIZ v UKC Ljubljana in UKC Maribor. Prvi rezultati bodo na voljo leta 2024.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

V Sloveniji z MESBO spremljamo pogostost, značilnosti BO in ustrezne trende v bolnišnicah za akutno oskrbo. Mednarodno primerljivost rezultatov slovenske MESBO, predvsem z rezultati iz držav EU/EGP, smo zagotovili z usklajevanjem metodologije zbiranja podatkov o BO z ustreznimi protokoli ECDC.

Rezultati prvih treh SNPRBO so pokazali sorazmerno veliko pogostost BO, ki je bila podobna povprečju EU/EGP. BO so bile relativno pogoste v EIZ. Da bi prispevali k omejevanju pogostosti BO v EIZ, moramo v vseh slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo z EIZ nujno vzpostaviti tudi ESBOEIZ.

Rezultati ESOKR za obdobji 2013–2016 in 2017–2022 so v posameznih bolnišnicah za nekatere od opazovanih operacij pokazali zelo visoko pogostost OKR v primerjavi z referenčnimi vrednostmi za države EU/EGP. Da bi uspešno omejili pogostost OKR, moramo standardizirano ESOKR razširiti na vse slovenske bolnišnice za akutno oskrbo s kirurškimi oddelki. V letu 2023 je epidemiološko spremljanje pogostosti OKR po slovenskem protokolu ESOKR (26) postalo obvezno v skladu s 131. členom (Kakovost in varnost) Uredbe o programih storitev obveznega zdravstvenega zavarovanja, zmogljivostih, potrebnih za njegovo izvajanje, in obsegu sredstev za leto 2023 (Uradni list RS, št. 8/13). Ministrstvo za zdravje je izdalo Metodološka navodila za kazalnike kakovosti v zdravstvu iz omenjene uredbe, ki vsebujejo tudi navodila za spremljanje kazalnika kakovosti »okužba kirurške rane« (30).

Nacionalno in mednarodno primerljivi rezultati epidemiološkega spremljanja BO bodo pomembno prispevali k preprečevanju in obvladovanju BO v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo, temelječemu na dokazih.

LITERATURA

1. Klavs I, Bufon Lužnik T, Škerl M, et al. Prevalence of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia—results of the first national survey, 2001. *J Hosp Infect.* 2003Jun;54(2):149–157.
2. Klavs I, Kolman J, Lejko Zupanc T, et al. The prevalence of and risk factors for healthcare-associated infections in Slovenia: results of the second national survey. *Zdr Varst.* 2016;55(4):239–247. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5030835/>.
3. Kolman J, Lejko-Zupanc T, Kotnik-Kevorkijan B, et al. Prevalenca proti antibiotikom odpornih povzročiteljev bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. *Med Razgl* 2013;52(S6):23–28.
4. Lejko-Zupanc T, Kolman J, Kotnik-Kevorkijan B, et al. Prevalenca uporabe protimikrobnih učinkovin v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. *Med Razgl* 2013;52(S6):17–21.
5. Klavs I, Serdt M, Korošec A, et al. Prevalence of and risk factors associated with healthcare-associated infections in Slovenian acute care hospitals: results of the third national survey. *Zdr Varst.* 2019;58(2):62–69. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30984296/>.
6. Klavs I, Kustec T, Serdt M, et al. Surgical site infections in Slovenian acute care hospitals: Surveillance results, 2013–2016. *Zdr Varst.* 2018;57(4):211–217. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30294362/>.
7. Glavan U, Gregorčič S, Pristotnik B, et al. Epidemiološko spremljanje okužb s *Clostridioides difficile* v Sloveniji. Objava v istem zborniku.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2011–2013. Stockholm: ECDC; 2013. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>.
9. Suetens C, Latour K, Kärki T, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(46):1800516. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6247459/>.
10. 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. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-5>.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: surgical site infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018–2020. Stockholm: ECDC; 2023. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-surgical-site-annual-2018-2020>.

-
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2019 – Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2023. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-2019>.
 13. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: *Clostridium difficile* infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-clostridium-difficile-infections-annual>.
 14. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med*. 2016 Oct;13(10):e1002150. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5068791/>.
 15. World Health Organization. Report on the Burden of endemic healthcare associated infection worldwide. Geneva: WHO; 2011. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-burden-of-health-care-associated-infection-worldwide>.
 16. Hayley RW, Culver DH, White JW, et al. The efficacy of infection surveillance and control programmes in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121:182–205.
 17. World Health Organization. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level; 2016. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/251730>.
 18. World Health Organization. Minimal requirements for infection prevention and control programmes; 2019. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516945>.
 19. World Health Organization. Global report on infection prevention and control; 2022. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051164>.
 20. Svet Evropske unije. Priporočila Sveta Evropske unije o varnosti pacientov, vključno s preprečevanjem in nadzorom okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo, 2009/C 151/01. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/?uri=OJ:C:2009:151:TOC>.
 21. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals protocol version 5.3: ECDC PPS 2016–2017. Stockholm: ECDC; 2016. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/PPS-HAI-antimicrobial-use-EU-acute-care-hospitals-V5-3.pdf>.
 22. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections in European hospitals – HAISI protocol. Version 1.02. Stockholm: ECDC; 2012. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120215_TED_SSI_protocol.pdf.
 23. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of *Clostridium difficile* infections. Surveillance protocol version 2.2. Stockholm: ECDC; 2015. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-clostridium-difficile-infections-surveillance-protocol-0>.
 24. European Centre for Disease Prevention and Control. European surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units – HAI-Net ICU protocol, version 1.02. Stockholm: ECDC; 2015. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-healthcare-associated-infections-intensive-care-units-hai>.
 25. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Četrta slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb (SNPRBO IV): protokol, verzija 2.0, 2023. Ljubljana: NIJZ; 2023.
 26. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Epidemiološko spremljanje okužb kirurške rane (ESOKR): protokol, verzija 2.1, 2023. Ljubljana: NIJZ; 2023. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/11/MESBO_SSI_protokol_2.1.pdf.
 27. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb v enotah za intenzivno zdravljenje (ESBOEIZ): protokol, verzija 1.0, 2023. Ljubljana: NIJZ; 2023. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/11/ESBO-v-EIZ_protokol-1.0_15052023_z-na-splet-1.pdf.
 28. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Surgical site infections. Stockholm: ECDC; 2016. Dostopno na: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/surgical-site-infections/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx#sthash.tC1t\]SuH.dpuf](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/surgical-site-infections/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx#sthash.tC1t]SuH.dpuf).
-

-
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Clostridioides (Clostridium) difficile infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016–2017. Stockholm: ECDC; 2022. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/clostridioides-clostridium-difficile-infections.pdf>.
 30. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. Metodološka navodila za kazalnike kakovosti v zdravstvu iz Uredbe o programih storitev obveznega zdravstvenega zavarovanja, zmožljivosti, potrebnih za njegovo izvajanje, in obsegu sredstev za leto 2023: verzija 1.0. Ministrstvo za zdravje RS; 2023. [cited 2023 Sep 9] Dostopno na: https://zvem.ezdrav.si/limesurvey/upload/surveys/473845/files/2023_05_03_%20Metodološka%20navodila%20za%20kazalnike%20kakovosti%202023.pdf.

Ocena bremena okužb, ki jih povzročijo proti antibiotikom odporne bakterije

Estimating the burden of infections caused by antibiotic-resistant bacteria

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: proti antibiotikom odporne bakterije, večkratno odporne bakterije, okužbe krvi, ocena bremena, pripisljiva smrtnost, DALY

Izhodišča: Okužbe z bakterijami, odpornimi proti antibiotikom, so veliko breme za zdravstvo in družbo kot celoto. V prispevku prikazujemo rezultate ocene bremena izbranih odpornih bakterij Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje boleznih v letih 2016–2020 ter projekcije za Slovenijo za leti 2021 in 2022.

Metode: Rezultati Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje boleznih temeljijo na (1) metodologiji, ki so jo razvili za oceno bremena nalezljivih boleznih, (2) rezultatih spremljanja invazivnih bakterij v mreži European Antimicrobial Resistance Surveillance, (3) rezultatih prevalenčnih raziskav z zdravstvom povezanih okužb in (4) podatkih iz literature. Breme okužb je prikazano s štirimi kazalniki: število okužb krvi, število vseh okužb, število pripisljivih smrti in izgubljenih let zdravega življenja (DALY). Projekcije za Slovenijo za leti 2021 in 2022 temeljijo na podatkih European Antimicrobial Resistance Surveillance Network.

Rezultati: Med trinajstimi izbranimi kombinacijami bakterija/antibiotik je v Sloveniji največje breme, merjeno z vsemi štirimi kazalniki, izkazovala *Escherichia coli*, odporna proti cefalosporinom tretje generacije; na drugem mestu je bila bakterija proti meticilinu odporen *Staphylococcus aureus*; na tretjem mestu sta se izmenjevali *Klebsiella pneumoniae* z odpornostjo proti cefalosporinom tretje generacije in *Pseudomonas aeruginosa* z odpornostjo proti karbapenemom. Ocenjeno breme okužb se med posameznimi državami EU/EGP zelo razlikuje, največje breme predstavljajo odporne bakterije v Grčiji in Italiji, v obeh državah so na prvem mestu proti karbapenemom odporne bakterije. Projekcije za Slovenijo za leti 2021 in 2022 kažejo na povečevanje bremena z bolnišničnimi proti antibiotikom odpornimi bakterijami.

Zaključki: Ocene bremena in časovni trendi okužb z odpornimi bakterijami so pomembni pri spremljanju in obvladovanju odpornih bakterij. So temelj za obliko-

¹ NLZOH, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

² NIJZ, Center za nalezljive bolezni, Zaloška 29, 1000 Ljubljana

³ NLZOH, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

Korespondenca: helena.ribic@nlzoh.si

vanje politik, načrtovanje usmerjenih ukrepov za obvladovanje okužb z odpornimi bakterijami in vrednotenje učinkovitosti izvedenih ukrepov.

ABSTRACT

KEY WORDS: antimicrobial resistant bacteria, multi-drug resistant bacteria, bloodstream infections, estimation the burden, attributable mortality, DALY

Background: Infections with antibiotic-resistant bacteria represent a major burden on health and society as a whole. In this paper, we present the results of the assessment of the burden of selected resistant bacteria carried out by the European Centre for Disease Prevention and Control for the period 2016–2020, as well as the projections for Slovenia for the years 2021 and 2022.

Methods: Results from The European Center for Disease Prevention and Control are based on (1) a methodology developed to estimate the burden of infectious diseases, (2) the results of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (3) the results of the Survey of Healthcare-Associated Infections, and (4) data from the literature. The burden was expressed with four indicators: the number of bloodstream infections, the number of all infections, the number of attributable deaths and lost years of healthy life (DALY). The projections for Slovenia for the years 2021 and 2022 are based on the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network data.

Results: Among the thirteen selected bacteria/antibiotic combinations, *Escherichia coli*, resistant to third-generation cephalosporin, represents the greatest burden in Slovenia, measured by all four indicators; in second place was *Staphylococcus aureus*, resistant to methicillin; in third place, *Klebsiella pneumoniae* resistant to third-generation cephalosporin and *Pseudomonas aeruginosa* with resistance to carbapenems. Burden assessment results vary greatly among EU/EAA countries, the highest burden is represented by resistant bacteria in Greece and Italy, and in both countries, carbapenem-resistant bacteria are in the first place. Projections for Slovenia for the years 2021 and 2022 indicate an increase in the burden of bacteria associated with health care.

Conclusions: Burden estimates and time trends due to resistant bacteria are thus an important contribution to the monitoring and management of resistant bacteria. They are the basis for policy formulation, for the planning of targeted measures for the management of patients with resistant bacteria and for the evaluation of the effectiveness of the implemented measures.

UVOD

Odpornost bakterij proti antibiotikom narašča po vsem svetu in pomeni resen javnozdravstveni problem (1). Posledice okužb z odpornimi bakterijami so velike in se kažejo v večji smrtnosti bolnikov, večjem številu zapletov zdravljenja, daljši hospitalizaciji, višjih stroških zdravljenja in velikih finančnih obremenitvah za družbo kot celoto. Posledice presegajo področje zdravstva ter povzročajo socialne, finančne in družbene težave na globalni ravni (2).

Na mednarodni ravni in na ravni posameznih držav so strokovnjaki ob podpori politike pripravili strategije in akcijske načrte za obvladovanje odpornosti mikrobov, ki vključujejo področja zdravstva, veterine, okolja in varne hrane. Pomembno

mesto v njih imata spremljanje in vrednotenje ukrepov za obvladovanje odpornosti (2, 3).

Ocene bremena okužb z bakterijami, odpornimi proti antibiotikom (BOPA), so tema različnih projektov in raziskav. Problematiko obravnavajo strokovnjaki medicinskih strok, javnega zdravja, ekonomisti in drugi (1, 4, 5). Pregleda literature na tem področju so se leta 2018 lotili v Evropskem centru za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*; ECDC) ter ugotovili, da objavljenih strokovno recenziranih raziskav ni veliko; do tedaj objavljene raziskave ocene bremena so bile omejene bodisi na določeno geografsko območje bodisi na število ali vrsto okužb (1). V več raziskavah so strokovnjaki ugotavljali predvsem pojavnost in prevalenco določenih skupin ali določene skupine okužb; ocenjevali so pripisljivo smrtnost, pripisljive dodatne bolniško oskrbne dneve in manjzmožnosti prilagojena leta življenja (angl. *disability-adjusted life-years*, DALY). DALY so opredeljena kot izgubljena leta zdravega življenja in so seštevek izgubljenih let zdravega življenja zaradi bolezni, zaradi posledic bolezni (manjzmožnosti ali oviranosti) in zaradi prezgodnje smrti (1). Izzivi pri ocenah pojavnosti bolezni so veliki predvsem zaradi majhnega števila ustreznih raziskav, omejenosti raziskav na posamezne bakterije ali okužbe, zaradi slabe dostopnosti podatkov, heterogenosti vzorčenja in mikrobioloških metod, različnih postopkov zbiranja ter obdelave podatkov. Kvantitativno vrednotenje tveganja za smrt in za druge izide zdravljenja okužb z BOPA je zelo zahtevno in ni vedno brez napak; pogosto gre namreč za bolnike s pridruženimi boleznimi in nemalokrat ni jasno, kateri bolezni pripisati posledice. Za spremljanje in vrednotenje ukrepov za obvladovanje odpornosti, pa tudi za usmeritve k izbiri učinkovitih ukrepov je potreben sistematičen pristop in zanesljivi podatki o pojavnosti okužb z BOPA in o njihovem učinku na zdravje ljudi.

Ocene bremena okužb z BOPA se je v letu 2018 sistematično lotil ECDC in postavil metodologijo, ki so jo strokovnjaki uporabili v dveh raziskavah, prva je bila raziskava ocene bremena z BOPA v državah Evropske unije (EU) in Evropskega gospodarskega prostora (EGP) za leto 2015, druga pa za obdobje 2016 do 2020 (1, 5).

V prispevku, ki smo ga razdelili na tri dele, prikazujemo metodologijo in rezultate raziskave ocene bremena v državah EU/EGP ter raziskave v Sloveniji. Prvi in drugi del sta pregled metodologije in rezultatov raziskave ocene bremena ECDC, tretji del pa je ocena bremena okužb z izbranimi BOPA v Sloveniji v letih 2021 in 2022.

Namen prvega dela je predstaviti metodologijo ECDC, s katero so na osnovi rezultatov spremljanja invazivnih bakterij v mreži EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) za posamezno državo in za države EU/EGP skupaj ocenili: (1) število okužb krvi z izbranimi BOPA za celotno populacijo, (2) število vseh okužb, povzročenih z istimi BOPA, in posledice okužb: (3) število pripisljivih smrti in (4) število DALY (1, 5). Da bi dobili vpogled v obseg bremena okužb z izbranimi BOPA in časovne trende, prikazujemo rezultate raziskave ECDC za petletno obdobje 2016–2020; prikazujemo rezultate za države EU/EGP skupaj in posebej za Slovenijo. V drugem delu predstavljamo podatke raziskave ECDC za Slovenijo za leto 2020: število okužb z BOPA in posledice teh okužb v Sloveniji (5). Namen tretjega dela raziskave je oceniti breme in trende bremena z izbranimi odpornimi bakterijami za Slovenijo za leti 2021 in 2022.

METODE

Metodologija za oceno bremena okužb z odpornimi bakterijami Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje okužb

ECDC je metodologijo za oceno bremena okužb z BOPA pripravil na osnovi podatkov mreže EARS-Net, v katero države EU in EGP poročajo rezultate spremljanja odpornosti izbranih javnozdravstveno pomembnih invazivnih bakterij, ki so povzročile okužbo krvi in/ali meningitis. Te bakterije so: *Acinetobacter* spp., *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* in *Streptococcus pneumoniae*. Za izračune so uporabili metodologijo za oceno bremena nalezljivih bolezni, ki je nastala v projektu ECDC, The Burden of Communicable Diseases in Europe (BCoDE), podatke ECDC-jevih točkovno prevalenčnih raziskav okužb, povezanih z zdravstvom (OPZ), in podatke iz literature (5, 6). V prvi raziskavi ocene bremena okužb z BOPA, objavljeni leta 2019, so uporabili podatke EARS-Net za leto 2015 in podatke točkovno prevalenčne raziskave OPZ, opravljene v letih 2011 in 2012; v drugi raziskavi, objavljeni 2022, pa podatke EARS-Net za obdobje od 2016 do 2020 in podatke točkovno prevalenčne raziskave 2016/2017 (7, 8). Izključili so izolate v primeru meningitisa, ker je formula za preračun vseh okužb z določeno BOPA narejena na osnovi okužb krvi (6). Oceno pojavnosti so nato prilagodili glede na ocenjeno pokritost populacije v posamezni državi v EARS-Net, ki je zelo različna, giblje se od 16 do 100 %. V Sloveniji v mreži EARS sodelujejo vsi klinični mikrobiološki laboratoriji, ki določajo občutljivost za antibiotike pri izolatih iz hemokultur, in vse bolnišnice za akutno oskrbo, zato sta ocenjeni pokritost populacije in geografska pokritost 99 %. V tretjem koraku so ocenili pojavnost vseh okužb z BOPA, ki so jih razdelili v štiri skupine: pljučnice, okužbe sečil, okužbe kirurške rane in druge okužbe. Izključili so sekundarne okužbe krvi. Za vse bakterije, razen za *S. pneumoniae*, so pretvorbene faktorje za oceno števila vseh okužb pridobili iz literature in iz omenjenih točkovno prevalenčnih raziskav OPZ, za *S. pneumoniae* pa neposredno iz pregleda literature (5–9). V nadaljevanju so za okužbe z izbranimi BOPA uporabili modele bolezni, ki določajo razvoj in ocenjeno trajanje ter resnost bolezni, modeli se razlikujejo glede na vrsto in odpornost bakterij ter glede na vrsto okužbe (5). Delež OPZ in izidi okužb so bili ocenjeni na podlagi informacij, pridobljenih iz literature (5).

V oceno bremena za 2015 so vključili izbrane javnozdravstveno najpomembnejše BOPA, in sicer 17 kombinacij bakterija/antibiotik. V štiri skupine bakterij, odpornih proti karbapenemom (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* in *Acinetobacter* spp.), so vključili tudi bakterije, odporne proti kolistinu (1). Ker v večini laboratorijev, ki sodelujejo v EARS-Net, kolistin ni vključen v redno testiranje občutljivosti, so v drugi raziskavi (2016–2020) odpornost proti kolistinu obravnavali ločeno (5). Trinajst kombinacij bakterija/antibiotik, ki so jih vključili v raziskavo 2016–2020, navajamo v Preglednici 1.

Preglednica 1. Bakterije, odporne proti izbranim antibiotikom, ki so bile vključene v raziskavo ocene bremena ECDC za obdobje 2016–2020 (5).

	Bakterija	Odpornost proti antibiotiku ali antibiotični skupini
1	<i>Acinetobacter</i> species	odpornost proti karbapenemom*
2		odpornost proti aminoglikozidom in hkrati proti fluorokinolonom
3	<i>Enterococcus faecalis</i>	odpornost proti vankomicinu
4	<i>Enterococcus faecium</i>	odpornost proti vankomicinu
5	<i>Escherichia coli</i>	odpornost proti karbapenemom*
6		odpornost proti cefalosporinom 3. generacije (izključeni so izolati, hkrati odporni proti karbapenemom*)
7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	odpornost proti karbapenemom*
8		odpornost proti cefalosporinom 3. generacije (izključeni so izolati, hkrati odporni proti karbapenemom*)
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	odpornost proti karbapenemom*
10		odpornost proti najmanj trem antibiotikom iz skupine aminoglikozidov, fluorokinolonov, piperacilinu s tazobaktamom, ceftazidimu; izključeni so izolati, hkrati odporni proti karbapenemom*)
11	<i>Staphylococcus aureus</i>	odpornost proti meticilinu
12	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	odpornost proti penicilinu – nedivji tip**
13		odpornost proti penicilinu – nedivji tip** in hkrati odpornost proti makrolidom

* imipenem in meropenem;

** nedivji tip odpornosti imajo izolati, pri katerih so fenotipsko zaznani mehanizmi odpornosti proti penicilinu (10)

V rezultatih so breme okužb prikazali z oceno letnega števila primerov okužb krvi, preračunano na celotno populacijo v državi, z oceno letnega števila primerov, ki jih pripisujejo vsem okužbam z izbranimi kombinacijami bakterija/antibiotik (pljučnice, okužbe sečil, okužbe kirurške rane in druge okužbe; v nadaljevanju »število vseh okužb«), z oceno števila pripisljivih prezgodnjih smrti, povzročenih z izbranimi kombinacijami bakterija/antibiotik (v nadaljevanju »število smrti«), oceno števila DALY zaradi okužb z izbranimi kombinacijami bakterija/antibiotik (v nadaljevanju »število DALY«) ter stopnjo DALY za posamezne starostne skupine (1, 5). Število izgubljenih let zaradi prezgodnje smrti so izračunali z uporabo standardizirane pričakovane življenjske dobe iz referenčne tabele življenjskih razmer Globalnega bremena bolezni 2017 (G.D.B.), vrednosti vseh kazalnikov bremena so prikazali tudi ob 95-odstotnem intervalu zaupanja (5, 11, 12).

Ocena bremena okužb z odpornimi bakterijami ECDC v državah EU in EGP ter v Sloveniji

Iz rezultatov raziskave bremena BOPA, ki jo je ECDC opravil za obdobje od 2016 do 2020, smo izluščili podatke o bremenu okužb po vseh štirih kazalnikih za vse države EU/EGP skupaj in posebej za Slovenijo. Vrednosti bremena okužb se v celotnem besedilu prispevka nanašajo samo na okužbe z navedenimi kombinacijami bakterija/antibiotik, torej na okužbe z izbranimi bakterijami z izbrano odpornostjo (in ne na število vseh okužb z določeno bakterijo).

Breme okužb z odpornimi bakterijami v Sloveniji v letu 2020

V drugem delu prispevka smo iz rezultatov druge raziskave ECDC (2016–2020) za vsako posamezno kombinacijo bakterija/antibiotik prikazali število okužb krvi, število vseh okužb in oceno bremena okužb v Sloveniji za leto 2020 (5). Proti vankomicinu odporen *E. faecalis* (angl. *Vancomycin resistant Enterococci*, VRE) in *E. faecium* VRE smo obravnavali združeno. Analizirali smo prispevek posamezne bakterije k celotnemu bremenu: breme vseh trinajstih kombinacij bakterija/antibiotik smo sešteli in izračunali delež, ki ga ima vsaka kombinacija bakterija/antibiotik pri posameznem kazalniku. Naredili smo izračun, koliko DALY je posledica enega primera okužbe s posamezno kombinacijo bakterija/antibiotik.

Ocena bremena okužb z izbranimi odpornimi bakterijami v Sloveniji v letih 2021 in 2022

V tretjem delu smo za Slovenijo za leti 2021 in 2022 pripravili oceno bremena okužb, ki so jih v letu 2020 povzročile štiri najpogostejše kombinacije bakterija/antibiotik (*E. coli*, odporna proti cefalosporinom tretje generacije, cef3g, proti meticilinu odporen *S. aureus* /angl. *Methicillin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA/, *K. pneumoniae*, odporna proti cef3g, *P. aeruginosa*, odporen proti karbapenemom); dodali smo dve kombinaciji bakterija/antibiotik, pri katerih se je število okužb po podatkih EARS-Net v 2021 zelo povečalo, to sta bakteriji *Acinetobacter* spp. in *K. pneumoniae*, odporni proti karbapenemom (14, 15). Izračun ocene za 2021 temelji na podatkih iz poročila EARS-Net za leto 2021, ocena za 2022 pa na preliminarnih podatkih EARS-Net za 2022 (14–16). V obeh letih je bilo v Sloveniji število primerov meningitisa nizko, manj kot 1 % vseh okužb, in vpliv na končni rezultat zanemarljiv, zato primerov meningitisa nismo izključevali. Ocene števila vseh okužb, smrti in DALY smo za 2021 in 2022 izračunali premo sorazmerno glede na oceno ECDC iz leta 2020. Pokritost populacije se v letih 2021 in 2022 v primerjavi z 2020 ni spremenila in je bila ocenjena na 99 %, razlika v številu prebivalcev je bila manjša od 1 % (5, 14, 15). Da bodo razvidni časovni trendi, smo oceno za 2021 in 2022 prikazali skupaj s podatki ECDC za obdobje od 2016 do 2020 (5).

Za večkratno odporne po Gramu negativne bakterije smo uporabili kratice CRAB (angl. *Carbapenem resistant Acinetobacter baumannii*) in CRE (angl. *Carbapenem resistant Enterobacteriaceae*), skladno z enotno nacionalno klasifikacijo Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti na protimikrobna zdravila (SKUOPZ) (17). Za proti karbapenemu odporen *Acinetobacter* spp. smo uporabili kratico CRA (angl. *Carbapenem resistant Acinetobacter*).

Rezultati

Število okužb krvi z izbranimi BOPA, prilagojeno na celotno populacijo v sodelujočih državah, ocene števila vseh okužb, smrti in DALY v državah EU/EGP in v Sloveniji v letih 2016–2020, kot jih je objavil ECDC, prikazujemo v Preglednici 2. V EU/EGP so se števila vseh štirih kazalnikov v času od 2016 do 2019 večala, leta 2020 pa nekoliko zmanjšala. V Sloveniji je bilo gibanje drugačno, kar je predstavljeno v Preglednici 2 (5).

Preglednica 2. Število okužb krvi in ocene števila vseh okužb, pripisljivih smrti in DALY (manjzmožnosti prilagojena leta življenja, angl. *disability-adjusted life-years*) v državah EU/EGP in v Sloveniji, 2016–2020 (5).

Države EU/EGP					
Kazalnik/ leto	2016	2017	2018	2019	2020
Število okužb krvi z izbranimi odpornimi bakterijami, prilagojeno na ocenjeno pokritost populacije	107404	109556	127896	134277	122070
Ocenjeno število vseh vrst okužb z izbranimi odpornimi bakterijami	685433	701816	822075	865767	801517
Ocenjeno število smrti	30730	31178	36605	38710	35813
Ocenjeno število DALY	909488	918117	1046858	1101288	1014799
Slovenija					
Število okužb krvi z izbranimi odpornimi bakterijami, prilagojeno na ocenjeno pokritost populacije	374	377	368	341	352
Število okužb krvi z izbranimi odpornimi bakterijami (podatki EARS-Net)	370	373	265	339	349
Ocenjeno število vseh vrst okužb z izbranimi odpornimi bakterijami	2279	2256	2243	2128	2175
Ocenjeno število smrti	102	100	100	97	96
Ocenjeno število DALY	2676	2632	2861	2764	2445

Število okužb krvi z izbranimi BOPA, prilagojeno na celotno populacijo, ocenjeno število vseh okužb, ocenjeno število smrti in ocenjeno število DALY v Sloveniji v letu 2020 po izračunih ECDC prikazujemo v Preglednici 3. Med *E. coli* in *K. pneumoniae*, odpornimi proti cef3g, prevladujejo izolati, ki izločajo encime betalaktamaze razširjenega spektra, ESBL (angl. *extended spectrum beta lactamases*).

Preglednica 3. Ocene števil okužb krvi, vseh okužb, pripisljivih smrti in DALY (manjzmožnosti prilagojena leta življenja, angl. *disability-adjusted life-years*) po bakterijah v Sloveniji v 2020 (5).

	Bakterija z odpornostjo	Okužbe krvi, korigirane na populacijo		Ocenjeno število vseh okužb ⁽²⁾		Ocenjeno število smrti		Ocenjeno število DALY		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N na eno okužbo krvi
1	<i>Escherichia coli</i> z odpornostjo proti cef3g	173	49,1	905	41,6	41	42,7	838	34,3	4,8
2	<i>Staphylococcus aureus</i> , odporen proti meticilinu	70	19,9	523	24	21	21,9	531	21,7	7,6
3	<i>Klebisella pneumoniae</i> z odpornostjo proti cef3g	46	13,1	268	12,3	11	11,5	302	12,4	6,6
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> z odpornostjo proti karbapenemom ⁽¹⁾	24	6,8	228	10,5	11	11,5	356	14,6	14,8
5	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , nedivji tip za penicilin in hkrati z odpornostjo proti makrolidom	13	3,7	68	3,1	4	4,2	173	7,1	13,3
6	<i>Streptococcus pneumoniae</i> nedivji tip za penicilin	10	2,8	52	2,4	3	3,1	62	2,5	6,2
7	<i>Acinetobacter</i> spp. z odpornostjo proti karbapenemom ⁽¹⁾	7	2	44	2	2	2,1	78	3,2	11,1
8	<i>Acinetobacter</i> spp. z odpornostjo proti aminoglikozidom in fluorokinolonom	3	0,9	19	0,9	1	1	30	1,2	10,0
9	Večkratno odporni <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (odporen proti vsaj 3 antibiotikom in občutljiv za karbapeneme)	3	0,9	28	1,3	1	1	39	1,6	13,0
10	<i>Enterococcus faecalis</i> VRE/ <i>E. faecium</i> VRE	3	0,9	40	1,8	1	1	36	1,5	12,0
11	<i>Escherichia coli</i> z odpornostjo proti karbapenemom ⁽¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	NP
12	<i>Klebisella pneumoniae</i> z odpornostjo proti karbapenemom ⁽¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	NP
	Skupaj	352	100	2175	100	96	100	2445	100	6,9

cef3g = cefalosporini tretje generacije, N = število okužb, smrti ali DALY, % = delež v odstotkih, ⁽¹⁾ odpornost proti imipenemu in/ali meropenemu, ⁽²⁾ ocenjeno število vseh okužb: pljučnice, okužbe sečil, okužbe kirurških ran in druge okužbe; NP - ni podatka, VRE - proti vankomicinu odporni enterokoki (5).

Vsi izolati bakterije *Acinetobacter* spp. CRA so v Sloveniji pripadali vrsti *A. baumannii* (14).

V Preglednici 4 prikazujemo število okužb krvi, ocene števila vseh okužb, pripisljivih smrti in DALY pri šestih kombinacijah bakterija/antibiotik v Sloveniji v letih 2016–2022. Medtem ko so se vsi štirje kazalniki do leta 2020 zmanjševali, je v 2021 pri vseh opaziti veliko rast: okužb krvi z izbranimi BOPA je bilo v 2021 30 % več kot v letu 2020 in 37 % več kot v 2019.

Preglednica 4. Število okužb krvi, ocenjeno število vseh okužb, pripisljivih smrti in DALY (manjzmožnosti prilagojena leta življenja, angl. *disability-adjusted life-years*) v Sloveniji, 2016–2022.

Bakterija z odpornostjo	kazalnik	2016	2017	2018	2019	2020	2021 ⁽³⁾	2022 ⁽³⁾
<i>Escherichia coli</i> z odpornostjo proti cef3g	Število okužb krvi	177	179	189	158	171	156	154
	Število vseh okužb ⁽¹⁾	938	947	1001	838	905	826	815
	Število smrti ⁽²⁾	42	42	45	38	41	37	37
	Število DALY ⁽²⁾	938	947	1001	838	905	764	755
<i>Staphylococcus aureus</i> , odporen proti meticilinu	Število okužb krvi	59	52	71	49	69	60	56
	Število vseh okužb ⁽¹⁾	447	394	537	371	523	455	424
	Število smrti ⁽²⁾	18	16	22	15	19	18	17
<i>Klebsiella pneumoniae</i> z odpornostjo proti cef3g	Število DALY ⁽²⁾	430	384	567	372	531	462	431
	Število okužb krvi	61	72	40	49	46	76	77
	Število vseh okužb ⁽¹⁾	356	419	233	285	268	443	449
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> z odpornostjo proti karbapenemom ⁽⁴⁾	Število smrti ⁽²⁾	14	17	9	12	11	18	18
	Število DALY ⁽²⁾	426	466	265	337	302	499	506
	Število okužb krvi	26	24	25	35	24	34	32
<i>Acinetobacter</i> spp. z odpornostjo proti karbapenemom ⁽⁴⁾	Število vseh okužb ⁽¹⁾	246	228	237	332	228	323	304
	Število smrti ⁽²⁾	12	11	11	16	11	16	15
	Število DALY ⁽²⁾	379	339	408	550	356	504	475
<i>Klebsiella pneumoniae</i> z odpornostjo proti karbapenemom ⁽⁴⁾	Število okužb krvi	24	12	7	9	7	83	26
	Število vseh okužb ⁽¹⁾	152	76	44	57	44	522	163
	Število smrti ⁽²⁾	7	4	2	3	2	24	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i> z odpornostjo proti karbapenemom ⁽⁴⁾	Število DALY ⁽²⁾	209	97	72	111	78	925	290
	Število okužb krvi	0	0	2	1	0	3	7
	Število vseh okužb ⁽¹⁾	0	0	8	4	0	8	28
Skupaj	Število smrti ⁽²⁾	0	0	1	0-1	0	1	3
	Število DALY ⁽²⁾	0	0	42	NP	0	42	147
	Število okužb krvi	347	339	334	301	317	411	352
Skupaj	Število vseh okužb ⁽¹⁾	2139	2064	2060	1887	1968	2577	2183
	Število smrti ⁽²⁾	93	90	90	84,5	84	114	97
	Število DALY ⁽²⁾	2382	2233	2355	2229	2172	3196	2604

⁽¹⁾ocenjeno število vseh okužb: pljučnice, okužbe sečil, okužbe kirurških ran in druge okužbe; ⁽²⁾ocenjeno število; za leta 2016–2020 je oceno opravil ECDC (5), ⁽³⁾za leti 2021 in 2022 so ocene izračunane premo sorazmerno glede na oceno ECDC iz leta 2020 (5), ⁽⁴⁾odpornost proti imipenemu in/ali meropenemu; cef3g = cefalosporini tretje generacije; NP = ni podatka

RAZPRAVA

Rezultati raziskav bremena izbranih odpornih bakterij ECDC, ki je izraženo s štirimi kazalniki, številom okužb krvi, številom vseh okužb, pripisljivo smrtnostjo in številom izgubljenih let zdravega življenja (DALY), jasno kažejo na obsežnost problema okužb z odpornimi bakterijami v državah EU in EGP (1, 5). Na rezultate prve raziskave ECDC za leto 2015 so strokovnjaki v Sloveniji opozorili že v letu 2019 (18). V EU/EGP se je ocenjeno število primerov vseh okužb (pljučnice, okužbe sečil, okužbe kirurških ran in druge), ki so jih povzročile izbrane BOPA, od leta 2015 do 2019 večalo (s 670.000/leto na 865.767/leto) in se v 2020, prvem letu pandemije covid-19, nekoliko zmanjšalo (801.517/leto, Preglednica 2) (1, 5). S podobnimi trendi sta se v EU/EGP spreminjala tudi kazalnika število smrti in število DALY. Ocenili so, da je 70,9 % primerov okužb z BOPA (ob 95-odstotnem intervalu zaupanja: 68,2–74,0 %) spadalo v skupino OPZ (5). Trend naraščanja števila okužb je bil za večino BOPA statistično značilen, so pa imele ocene tako na ravni EU/EGP kot na ravni posamezne države široke intervale zaupanja (5).

Izbranih trinajst kombinacij bakterija/antibiotik, pri katerih so izračunali kazalnike bremena, spada med javnozdravstveno najpomembnejše BOPA. V vseh državah EU/EGP skupaj je v celotnem obdobju od 2015 do 2020 največ okužb povzročila *E. coli*, odporna proti cef3g, sledila je MRSA (5). Leta 2020 so bili na tretjem mestu proti vankomicinu odporni enterokoki (*E. faecium* in *E. faecalis*, VRE), kamor so se povzpeli s šestega mesta v letu 2016. Na četrtem mestu je bila proti cef3g odporna *K. pneumoniae* in na petem *Acinetobacter* spp. CRA (1, 5). Tri BOPA – *E. coli*, odporna proti cef3g, MRSA in proti cef3g odporna *K. pneumoniae* – so na ravni EU/EGP dosegle 58 % vseh DALY, proti karbapenemom odporne *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* in *Acinetobacter* spp. pa 30,9 %. Odporne bakterije so predstavljale večje breme pri moških, 62,4 % (5). Obremenitev okužb glede na starostno skupino je bila največja pri dojenčkih in starejših. Rezultati se po državah EU/EGP zelo razlikujejo (1, 5). Po prilagoditvah glede na velikost populacije je bilo ocenjeno, da je breme okužb z odpornimi bakterijami največje v Grčiji, Italiji in Romuniji (5).

Breme okužb z BOPA se je v EU/EGP po vseh štirih kazalnikih v času od 2015 do 2019 večalo, v Sloveniji pa manjšalo, v letu 2020 se je breme v EU/EGP zmanjšalo, v Sloveniji pa nekoliko povečalo.

Kot je razvidno iz poročil mreže EARS, se je število invazivnih okužb v Sloveniji iz leta v leto povečevalo, število okužb krvi z izbranimi BOPA pa se je do leta 2019 zmanjševalo, od 370 primerov okužb krvi (17,9/100.000 prebivalcev) v 2016 do 341 primerov (16,3/100.000 prebivalcev) v 2019; v letu 2020 se je nekoliko povečalo in doseglo 352 (16,7/100.000 prebivalcev; Preglednica 2) (5, 14). V letu 2016 je 13 izbranih kombinacij BOPA predstavljalo 12,5 % vseh izolatov, v 2020 pa 10,4 % (5).

Podobno kot v EU/EGP je v Sloveniji največ okužb krvi med izbranimi BOPA povzročila *E. coli*, odporna proti cef3g: v letu 2020 je bilo 173 primerov okužb krvi (ocenjeno na celotno populacijo; to je 8,2/100.000 prebivalcev); delež med vsemi BOPA je bil 49,1 %. Sledila je MRSA, ki je v 2020 povzročila 70 okužb krvi (3,3/100.000 prebivalcev), delež med vsemi BOPA je bil 19,9 %, in na tretjem mestu *K. pneumoniae*, odporna proti cef3g (46 okužb krvi; 2,2/100.000 prebivalcev, delež 13,1 %). Enak vrstni red je bil tudi pri številu vseh okužb z BOPA in ocenjenem šte-

vilu smrti zaradi BOPA. Omenjene tri BOPA so v Sloveniji predstavljale 78 % vseh okužb, 82 % okužb krvi z izbranimi BOPA in 76 % smrti (5).

Po ocenah za leto 2020 so BOPA v Sloveniji povzročile 96 smrti (4,6/100.000 prebivalcev), največ *E. coli* z odpornostjo proti cef3g (41 primerov, 42,7 % med vsemi BOPA). S tem je Slovenija v skupini 29 držav EU/EGP zasedla 16. mesto. Na prvem mestu je bila država z največjim ocenjenim številom smrti, Grčija, z 20 primerov/100.000 prebivalcev, kar je štirikrat več kot v Sloveniji. Veliko število smrti zaradi BOPA je bilo tudi v sosednji Italiji, ki je z 19 primeri/100.000 prebivalcev zasedla drugo mesto. Tako v Grčiji kot v Italiji je bilo 2020 največ smrti pripisanih okužbam s proti karbapenemom odpornimi bakterijami. V Grčiji so največ smrti povzročile okužbe s *Acinetobacter*, spp. CRA (33 %; 6,6/100.000 prebivalcev) in *K. pneumoniae* CRE (30 %; 6/100.000 prebivalcev), v Italiji pa *K. pneumoniae* CRE (19 %; 3,5/100.000 prebivalcev) (5, 17). Najmanjše število smrti je bilo na Norveškem in Nizozemskem (2/100.000 prebivalcev), v obeh državah je bila večina smrti zaradi proti cef3g odporne *E. coli*, podobno kot v Sloveniji (5).

Drugačne razmere kot v Sloveniji so bile na Hrvaškem, kjer se srečujejo z vse večjim bremenom zaradi proti karbapenemom odpornih bakterij. V 2020 je največ okužb krvi povzročil *Acinetobacter*, spp. CRA, in sicer 268 primerov (6,6/100.000 prebivalcev), po pogostosti so sledile: *E. coli*, odporna proti cef3g (171 okužb krvi; 4,2/100.000 prebivalcev), MRSA (155 okužb krvi; 3,8/100.000 prebivalcev), *K. pneumoniae*, odporna proti cef3g (110 okužb krvi; 2,7/100.000 prebivalcev) in *K. pneumoniae* CRE (64 okužb krvi; 1,6/100.000 prebivalcev) (5). Po ocenah je največ smrti med izbranimi bakterijami na Hrvaškem povzročil *Acinetobacter* spp. CRA, v 2020 je bilo 81 smrti (2/100.000 prebivalcev). Med 29 državami si po številu primerov smrti Hrvaška s štirimi državami deli 7. mesto (7/100.000 prebivalcev) (5).

Največje breme, merjeno v DALY, je v Sloveniji povzročila *E. coli*, odporna proti cef3g. V letu 2015 je bil na drugem mestu *S. pneumoniae*, neobčutljiv za penicilin in makrolide, kar je Slovenijo razlikovalo od povprečja EU/EGP in od večine drugih držav EU/EGP (1). V letih 2016–2020 je bila na drugem mestu MRSA, na tretjem mestu *P. aeruginosa*, odporen proti karbapenemom, in na četrtem mestu *K. pneumoniae*, odporna proti cef3g (5). V 2020 so najpogostejše tri bakterije predstavljale kar 71 % vseh DALY, najpogostejše štiri pa 83 % vseh DALY. Glede na število DALY (117/100.000 prebivalcev) se je Slovenija leta 2020 uvrstila na 19. mesto med 29 državami (5). Razlike med državami v EU/EGP so bile tudi glede DALY velike. Največje število so za izbrane BOPA ugotovili v Grčiji, 585/100.000 prebivalcev, najmanjše pa na Nizozemskem, 46/100.000 prebivalcev (5).

Po podatkih za Slovenijo za leto 2020 je bilo največje ocenjeno število DALY na eno okužbo krvi pri *P. aeruginosa*, odpornem proti karbapenemom (faktor 14,8), sledil je *S. pneumoniae* nedivji tip za penicilin s sočasno odpornostjo proti makrolidom (faktor 13,3). Faktor je bil večji od 10 še pri večkratno odpornem *P. aeruginosa* (odpornost proti vsaj 3 antibiotikom in občutljivost za karbapeneme, faktor 13), pri *E. faecalis* VRE in *E. faecium* VRE (faktor 12) ter pri *Acinetobacter* spp. CRA (faktor 11,1). V letu 2020 v mreži EARS v Sloveniji okužbe krvi s *K. pneumoniae* CRE nismo odkrili, zato izračuna v Preglednici 3 ni. V letu 2018 smo zaznali dve okužbi krvi s *K. pneumoniae* CRE, ki sta po izračunih ECDC povzročili 42 DALY, faktor je zelo visok, 21 (5). Okužbe z vsemi bakterijami s faktorjem, večjim od 10, razen *S. pneumoniae*, so večinoma bolnišnične okužbe, ki jih lahko uspešno preprečujemo in

obvladujemo z zgodnjim odkrivanjem in izolacijo pacienta ter ustreznim zgodnjim izkustvenim protimikrobnim zdravljenjem v primeru pojava okužbe, s higienskimi in drugimi ukrepi. Del invazivnih okužb s *S. pneumoniae* bi lahko preprečili ali omilili s cepljenjem.

Oceno bremena za Slovenijo za 2021 in 2022 smo za šest izbranih kombinacij bakterija/antibiotik izračunali na osnovi podatkov EARS-Net za leto 2021 in na osnovi preliminarnih podatkov EARS-Net za 2022 (Preglednica 4) (14–16). Izbranih šest kombinacij bakterija/antibiotik je v 2020 povzročilo veliko večino, 91 % okužb krvi z BOPA, 88 % primerov smrti in 89 % DALY. Rezultati kažejo, da se je v 2021 v primerjavi z 2020 najbolj povečalo število okužb krvi s tremi bakterijami: z *Acinetobacter* spp. CRA, s proti cef3g odporno *K. pneumoniae* in s proti karbapenemom odpornim *P. aeruginosa* (Preglednica 4). Število vseh okužb krvi z BOPA se je v letu 2021 v primerjavi z 2020 povečalo za 30 %, število smrti za 36 % (+ 30 primerov/leto) in število DALY za 1.024 oziroma za 47 %. Število okužb krvi z najpogostejšo BOPA v Sloveniji *E. coli*, odporno proti cef3g, se je s 171 primerov v 2020 zmanjšalo na 156 primerov v 2021, to je za 8 %; posledično se je zmanjšalo breme okužb s to bakterijo. Najbolj se je v letu 2021 povečalo število primerov okužb krvi z CRAb (s 7 primerov v 2020 na 83 primerov v 2021, +1.085 %), v 2022 se je število zmanjšalo na 26. Veliko povečanje *Acinetobacter* spp. CRA so v 2020, predvsem pa v 2021, zaznali tudi v številnih drugih državah EU/EGP, zlasti v tistih, v katerih so imeli visoke deleže *Acinetobacter* spp. CRA že pred obdobjem pandemije (19). Strokovnjaki povečanje pripisujejo razmeram v povezavi s covidom-19: izjemno povečanje števila bolnikov v intenzivnih enotah s potrebo po mehanskem predihavanju, pomanjkanje ustrezno usposobljenega osebja in delo nadomestnega zdravstvenega osebja, ki ni imelo znanja in izkušenj za delo v intenzivnih enotah (16). Bakterije iz rodu *Acinetobacter* spp., še zlasti bakterijo *A. baumannii*, v bolnišničnem okolju pogosto najdemo in so med najpogostejšimi povzročitelji OPZ, predvsem pljučnice ob umetnem predihavanju, okužb sečil, okužb krvi in drugih. Za njihovo obvladovanje je potrebno dosledno upoštevanje higienskih in drugih ukrepov, kar je bilo v času največjih obremenitev v zdravstvu v povezavi s pandemijo covid-19 težko izvedljivo. Pandemija se je v Sloveniji začela marca 2020. Zaradi popolnega zaprtja države in drugih ukrepov, ki so vplivali tudi na širjenje drugih okužb, so bili rezultati spremljanja odpornih bakterij v 2020 drugačni v primerjavi s preteklimi leti (5, 10). Slovensko zdravstvo in družba so bili s pandemijo najbolj obremenjeni v letu 2021.

V Sloveniji je bilo število okužb s *K. pneumoniae* CRE v opazovanem obdobju nizko, je pa trend neugoden, število okužb v zadnjih dveh letih narašča (10, 14–16). Veliko nevarnost predstavljajo bližnje države, predvsem balkanske, kjer so deleži *K. pneumoniae* CRE veliki, s premeščanjem bolnikov in varovancev socialnovarstvenih ustanov se lahko te bakterije занesejo tudi v Slovenijo. V 2020 v EARS-Net invazivnih okužb s *K. pneumoniae* CRE v Sloveniji nismo ugotovili, v 2021 smo odkrili tri okužbe in v 2022 sedem (5, 10). Če se bo število okužb s *K. pneumoniae* CRE še naprej povečevalo in če bi doseglo število okužb s *K. pneumoniae*, odporne proti cef3g, to je 76 primerov okužb krvi na leto, bi po metodologiji ECDC številu vseh okužb z BOPA prišteli še 304 okužbe s *K. pneumoniae* CRE na leto, primerom smrti bi samo zaradi te kombinacije bakterija/antibiotik prišteli dodatnih 38 primerov na leto in številu DALY bi prišteli 1596 let. Število smrti 38/leto ob primerjavi z vsemi primeri

smrti s trinajstimi BOPA v 2020 pomeni 40-odstotno povečanje števila smrti v enem letu. Razmere v Sloveniji lahko hipotetično napovemo na osnovi dosedanjih izkušenj iz drugih držav (na primer Grčija, Italija, Hrvaška), v katerih se je število okužb krvi s *K. pneumoniae* CRE, ko se je začelo povečevati, nekaj let večalo eksponentno (5, 16). Razmere kažejo, da obstaja verjetnost, da smo v Sloveniji na začetku eksponentne rasti števila okužb, če ne bomo s takojšnjimi ustreznimi ukrepi na lokalni in nacionalni ravni tega preprečili.

Z vidika zdravljenja okužb so največji problem proti karbapenemom odporne bakterije, med njimi *K. pneumoniae* CRE in *A. baumannii* CRAB. Večinoma so sočasno odporne proti številnim vrstam antibiotikov, zato je za zdravljenje okužb na voljo zelo omejen nabor. Zdravljenje je velik izziv tudi v primerih, ko okužbo povzroči sev *P. aeruginosa*, ki je sočasno odporen proti karbapenemom in več skupinam antibiotikov. Za zdravljenje treh najpogostejših BOPA v Sloveniji (*E. coli* z odpornostjo proti cef3g, MRSA in *K. pneumoniae* z odpornostjo proti cef3g) pa je na voljo še nekaj učinkovitih antibiotikov.

Obe raziskavi ECDC glede bremena okužb z BOPA imata številne pomanjkljivosti in omejitve. Na prvem mestu so omejitve glede podatkov in dokazov, uporabljenih za oceno bremena bolezni. Na primer: podatki o starostno specifičnih učinkih različnih okužb BOPA so v literaturi razmeroma redki. Druga omejitev je slaba pokritost populacije nekaterih držav v EARS-Net in s tem nizka pokritost pojavnosti okužb krvi, ki je osnova za izračune pojavnosti vseh okužb, ocene so grobe, reprezentativnost pa nizka. V Sloveniji je pokritost države v mreži EARS velika, 99-odstotna, zato pri nas ta omejitev ne velja. Poleg tega spremembe v spremljanju v posamezni državi na splošno vplivajo na medletne primerjave, ocene zaupanja na ravni EU/EGP pa ostajajo sorazmerno široke (5).

Glavna prednost obeh raziskav je uveljavljena, mednarodno potrjena metodologija in tesno sodelovanje z vključenimi nacionalnimi mrežami (5). V ECDC bodo breme ocenjevali tudi v prihodnjih letih. Predvidoma bodo uporabili enako metodologijo, ki bo posodobljena z rezultati novih raziskav o bremenu odpornosti na antibiotike v EU/EGP, vključno z ustreznimi posodobitvami dokazov in metodologije. Ker se pojavnost okužb z odpornimi bakterijami v EU/EGP iz leta v leto spreminja, bodo posodobitve ocene bremena oblikovalcem politik in strokovnjakom javnega zdravja v pomoč pri dodeljevanju finančnih sredstev na podlagi dokazov. Namen je seveda ublažitev nevarnosti oziroma posledic okužb za zdravje ljudi.

Raziskavi ocene bremena okužb, ki jih povzročajo najpogostejše in v javnozdravstvenem smislu najpomembnejše proti antibiotikom odporne bakterije, kažejo, da je breme teh okužb v EU/EGP veliko in še narašča. Ocenjeno breme okužb z BOPA je bilo v EU/EGP v 2015 podobno kot seštevek bremena treh okužb: okužb s HIV, gripe in tuberkuloze (1).

ZAKLJUČEK

Ocene ECDC kažejo, da v Sloveniji največje breme med izbranimi bakterijami predstavlja *E. coli*, odporna proti cef3g, ki je v letu 2020 povzročila 41,6 % okužb z odpornimi bakterijami, 42,7 % primerov pripisanih smrti in 34,3 % vseh izgubljenih let zdravega življenja (DALY). Na drugem in tretjem mestu sta bila *S. aureus* MRSA in *K. pneumoniae*, odporna proti cef3g, s 24 % in 12,3 % okužb, 21,9 % in 11,5 %

pripisanih smrti ter 21,7 % in 12,4 % DALY. Vrstni red je enak kot v državah EU/EGP. Projekcije za Slovenijo za leti 2021 in 2022 kažejo na povečevanje bremena z bakterijami, ki povzročajo z zdravstvom povezane okužbe. Ocene bremena so za državo pomembne, saj so temelj za oblikovanje politik, za načrtovanje usmerjenih ukrepov za obvladovanje okužb z odpornimi bakterijami in za vrednotenje njihove učinkovitosti.

LITERATURA

1. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019 Jan;19(1):56-66. [cited 2023 Jul 29]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6300481/pdf/main.pdf>.
2. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2015 [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>.
3. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). Brussels: European Commission; 2017 [cited 2023 Jul 19]. Dostopno na: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf.
4. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill; 2014 [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR %20Review %20Paper %20- %20Tackling %20a %20Crisis %20for %20the %20Health %20and %20Wealth %20of %20Nations_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20Crisis%20for%20the%20Health%20and%20Wealth%20of%20Nations_1.pdf).
5. 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 [cited 2023 Jul 29]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria.pdf>.
6. Kretzschmar M, Mangen MJ, Pinheiro P, Jahn B, Fevre EM, Longhi S, et al. New methodology for estimating the burden of infectious diseases in Europe. *PLoS Med.* 2012;9(4):e1001205 [cited 2023 Jul 29]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3328443/pdf/pmed.1001205.pdf>.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2011-2012. Stockholm: ECDC; 2013. [cited 2023 Aug 5]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-0>.
8. 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 [cited 2023 Aug 5]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/healthcare-associated--infections-antimicrobial-use-point-prevalence-survey-2016-2017.pdf>.
9. Ribič H, Pirš M, Mueller Premru M, Glavan U, mreža EARS-Net. Spremljanje trendov odpornosti invazivnih bakterij v okviru mreže EARS-Net. In: Petrovec M, ed. 11. Baničevi dnevi – Sepsa in invazivne okužbe, zbornik strokovnega srečanja. V postopku objave.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; 2022 [cited 2023 Jul 29]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2020.pdf>.
11. G. B. D. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736-88 [cited 2023 Jul 29]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria.pdf>.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. The Burden of Communicable Disease in Europe (BCoDE) toolkit 2.0.0. European Centre for Disease Prevention and Control; 2019 [cited 2023 Jul 29]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publicationsdata/toolkit-application-calculate-dalys>.

-
13. Statistični urad republike Slovenije. Podatkovni portal SI-STAT [cited 2023 Aug 5]. Dostopno na: <https://www.stat.si/statweb>.
 14. Ribič H, Glavan U, EARS-Net Slovenija. Podatki mreže EARS-Net Slovenija: odpornost proti antibiotikom pri najpogostejših povzročiteljih invazivnih okužb – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* in *Enterococcus faecium* v letih 2019 in 2020]. *Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezní v Sloveniji: v letu 2019-2020*: 156–177 [cited 2023 Aug 5]. Dostopno na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/epidemiolosko_spremljanje_nalezljivih_bolezni_v_sloveniji_v_letu_2019_in_2020_0.pdf.
 15. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022 [cited 2023 Aug 5]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2021>.
 16. Surveillance Atlas of Infectious Diseases – Antimicrobial resistance; 2023 [cited 2023 Aug 5]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>.
 17. Štrumbelj I, Mateja P, Lejko-Zupanc T. Enterobakterije, *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeruginosa* - označevanje večkratno odpornih izolatov in okrajšave preiskav nadzornih kužnin. Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti na protimikrobna zdravila; 2015 [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: <https://imi.si/wp-content/uploads/2022/03/Izd0010znakeokrajaveinpreiskavenaodporneGNB.pdf>.
 18. Štrumbelj I. Večkratno odporne bakterije v Sloveniji. Strokovno znanstveno srečanje NLZOH zbornik prispevkov. Maribor; 2019 [cited 2023 Aug 5]. Dostopno na: <https://www.nlzoh.si/raziskovalna-dejavnost/znanstvena-in-strokovna-srecanja/>.
 19. Kinross P, Gagliotti C, Merk H, Plachouras D, Monnet DL, Högberg LD, EARS-Net Study Group. Large increase in bloodstream infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter* species during the first 2 years of the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021. *Euro Surveill.* 2022;27(46):pii=2200845 [cited 2023 Jul 29]. Dostopno na: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200845>.

Vloga mikrobiologov v državnem akcijskem načrtu za obvladovanje odpornih bakterij

The role of microbiologists in the national action plan for the control of resistant bacteria

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: državna strategija, akcijski načrt, odpornost mikrobov proti protimikrobnim zdravilom, spremljanje odpornosti, eno zdravje

Odpornost mikrobov na protimikrobna zdravila je resen javnozdravstveni problem in veliko breme za zdravstvo. Septembra 2019 je Vlada Republike Slovenije potrdila Državno strategijo »eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov (2019–2024) z akcijskim načrtom (2019–2021), v kateri so med drugim opredeljene aktivnosti, področni in strateški cilji za področja zdravstva, veterine, kmetijstva in okolja. Avgusta 2022 je Komisija za smiselno rabo protimikrobnih zdravil, svetovalno telo Ministrstva za zdravje, potrdila akcijski načrt za obdobje 2022–2024.

Namen strategije je zagotoviti skupno in celovito medsektorsko in medinstitucionalno delovanje za zmanjšanje odpornosti mikrobov na področju zdravstva, veterinarstva oziroma kmetijstva in okolja ter s tem prispevati k zmanjševanju odpornosti mikrobov na svetovni ravni. Klinični mikrobiologi so vključeni v večino poglavij strategije in akcijskega načrta. Ključno vlogo imajo pri spremljanju odpornosti proti protimikrobnim zdravilom, pomembno vlogo pa med drugim tudi v raziskavah, razvoju ter mednarodnem sodelovanju, vsa tri področja so med prednostnimi področji strategije. V akcijskem načrtu so za vsako prednostno področje opredeljeni ukrepi, aktivnosti, nosilci aktivnosti, sodelujoči, izvedbeni roki, denarna sredstva in njihov vir ter kazalniki. V strategiji je opredeljena tudi koordinacija vseh aktivnosti na nacionalni ravni, ki se žal še ne izvaja.

ABSTRACT

KEYWORDS: national strategy, action plan, antimicrobial resistance, surveillance of antimicrobial resistance, one health

Antimicrobial resistance remains a major public health problem and an ever-increasing burden on healthcare. In September 2019, the Government of the Republic of Slovenia approved the National Strategy "one health" for controlling microbial resistance (2019-2024) with an action plan (2019-2021), which, among other things,

¹ NLZOH, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj
Korespondenca: helena.ribic@nlzoh.si

defines activities, sectoral and strategic goals for the fields of health, veterinary medicine, agriculture and the environment. In August 2022, National intersectoral Committee on prudent use of antimicrobials, an advisory body of the Ministry of Health, approved the action plan for the period 2022 to 2024.

The purpose of the National Strategy is to ensure joint and comprehensive cross-sectoral and inter-institutional action to reduce antimicrobial resistance in the field of health, veterinary medicine, or agriculture and the environment, and thereby contribute to reducing antimicrobial resistance on a global level. Clinical microbiologists are involved in most of the chapters of the strategy and action plan. They play a key role in surveillance of antimicrobial resistance and an important role among others in research, development and international cooperation; all three are among the priority areas of the strategy. In the action plan, measures, activities, activity carriers, participants, implementation deadlines, funds and their source and indicators are defined for each priority area. The strategy also defines the coordination of all activities at the national level, which unfortunately has not yet been implemented.

UVOD

Odpornost mikrobov proti protimikrobnim zdravilom (PMZ) je resen javnozdravstveni problem in vse večje breme za zdravstvo. Učinkovita PMZ so nujna za zdravljenje okužb, med katerimi so tudi hude, potencialno smrtne bolezni. Prav tako so nujno potrebna za uspešno sodobno zdravljenje, na primer pri nekaterih operativnih posegih, pri zdravljenju okužb po presaditvi organov, zdravljenju avtoimunskih in rakavih bolezni.

Na ravni Evropske unije so bila leta 2001 objavljena priporočila za preudarno rabo PMZ v humani medicini, ki so državam članicam priporočala pripravo in izvajanje specifičnih nacionalnih strategij za preudarno rabo antibiotikov in drugih PMZ, s ciljem ohranjanja učinkovitosti PMZ (1). V Sloveniji je minister za zdravje leta 2005 imenoval nacionalno Komisijo za smiselno rabo protimikrobnih zdravil, v prvotno sestavo so bili vključeni strokovnjaki iz humane in veterinarske medicine. Člani komisije so v letu 2006 pripravili prvo nacionalno strategijo za ohranjanje učinkovitosti PMZ, ki je vključevala načrt ukrepov, vendar brez opredeljenih aktivnosti, organiziranosti in virov financiranja.

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je leta 2012 opredelila odpornost mikrobov proti PMZ kot eno izmed največjih zdravstvenih tveganj in leta 2015 sprejela Globalni akcijski načrt za mikrobno odpornost, ki vključuje princip večsektorskega sodelovanja »eno zdravje«. Ugotovljeno je namreč bilo, da reševanje problema odpornosti proti PMZ poleg področja zdravstva in veterinarske medicine zajema tudi področje kmetijstva, okolja in sektor financ (2). Globalni akcijski načrt so leta 2015 prek odločitve Svetovne zdravstvene skupščine, Organizacije Združenih narodov za prehrano in kmetijstvo (angl. *Food and Agriculture Organisation of the United Nations*, FAO) in generalnega zasedanja Svetovne organizacije za zdravje živali (angl. *World Organisation for Animal Health*, WOAHA, ustanovljeno kot OIE) sprejele vse države. Podprli so ga tudi voditelji držav na zasedanju Generalne skupščine Združenih narodov septembra 2016, ko so sprejeli politično izjavo o reševanju problema odpornosti mikrobov, s katero so se države članice zavezale, da si bodo na nacionalni, regionalni in svetovni ravni prizadevale za pripravo akcijskih načrtov, ki bodo

v skladu s pristopom »eno zdravje« temeljili na sodelovanju področja zdravstva, veterine, okolja in skrbi za varno hrano (3). Svet Evropske unije je nato v sklepih, objavljenih junija 2016, države članice pozval, naj večsektorske nacionalne akcijske načrte za obvladovanje odpornosti po pristopu »eno zdravje« vzpostavijo do sredine leta 2017 (4). Ob tem so opredelili tudi potrebo po evropskem akcijskem načrtu za obvladovanje odpornosti mikrobov, ki ga je Evropska komisija objavila leta 2017. V Evropskem akcijskem načrtu »eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov je navedenih več kot sedemdeset ukrepov s področij zdravja ljudi, zdravja živali, okolja in varne hrane; navedena je tudi potreba po rednem spremljanju izvajanja načrta (5). Svet Evropske unije je nadaljeval svoja prizadevanja in v sklepih z dne 14. 6. 2019 navedel nadaljnje ukrepe z namenom, da bi EU postala regija najboljše prakse v prizadevanjih za obvladovanje odpornosti mikrobov. Nadaljnje aktivnosti so navedene v sklepih Sveta Evrope z dne 7. 12. 2021 o krepitvi zdravstvene unije, spremljanje in obvladovanje odpornosti je vključil tudi v evropsko zakonodajo in priporočila (4, 6, 7).

Leta 2016 je SZO skupaj s FAO in WOAHA izdala priročnik za pripravo nacionalnih akcijskih načrtov (*Antimicrobial resistance: a manual for developing national action plans*) in leta 2022 še priročnik za izvajanje nacionalnih akcijskih načrtov v humani medicini (8, 9). Dokumenta naj bi pomagala državam pri načrtovanju in izvajanju aktivnosti ter pri opredelitvi prioritet (8, 9).

Za spremljanje napredka držav pri izvajanju aktivnosti na področju odpornosti mikrobov je SZO skupaj s FAO in WOAHA organizirala samoocenjevanje držav, pri katerem sodeluje tudi Slovenija. Od leta 2017 dalje SZO vsako leto (v prvi polovici leta) objavi spletni anketni vprašalnik za samooceno (Tracking AMR Country Self-Assessment Survey; TrACSS), ki velja za preteklo leto, in povabi predstavnike držav k sodelovanju. Prva samoocena je bila torej za leto 2016, v letu 2023 so organizirali samoocenjevanje za leto 2022, sedmo po vrsti. V letu 2022 se je pri pripravi vprašalnika trem svetovnim organizacijam pridružila še četrta, Program Združenih narodov za okolje (UN Environment Programme, UNEP). V vprašalniku strokovnjaki za svojo državo ocenijo napredek na področjih zdravja ljudi, živali, okolja in varne hrane. Rezultat samoocene je pregled napredka pri izvajanju ključnih ukrepov za obvladovanje odpornosti na ravni države in letno poročilo na globalni, svetovni ravni. Sodelovanje pri samoocenjevanju naj bi bilo tudi spodbuda sodelujočim državam, da na medsektorski ravni razpravljajo o napredku v državi in ga ocenijo ter določijo prioritete. Rezultati vprašalnikov so na voljo na spletni strani SZO (10).

Novembra 2014 je Ministrstvo za zdravje imenovalo strokovno medresorsko delovno skupino za pripravo druge nacionalne strategije, ki so jo sestavljali predsednik, prof. dr. Milan Čižman, dr. med., višji svetnik, in štirje člani Komisije za smiselno rabo protimikrobnih zdravil: trije s področja infektologije, klinične mikrobiologije, veterinarske mikrobiologije in predstavnik Uprave za varno hrano. Pripravo strategije, ki je imela prvotni naslov *Nacionalna strategija smotrne rabe protimikrobnih zdravil in obvladovanja protimikrobne odpornosti v humani in veterinarski medicini*, je koordinirala predstavnica Ministrstva za zdravje.

Leta 2016 je Državni zbor sprejel Resolucijo o nacionalnem planu zdravstvenega varstva 2016–2025 *Skupaj za družbo zdravja* (ReNPZV16–25, Uradni list RS, št. 25/2016), v kateri je na področju celovitega upravljanja in nenehnega izboljševanja kakovosti in varnosti med ukrepi določen sprejem nacionalne strategije smotrne

rabe protimikrobnih zdravil ter obvladovanja mikrobne odpornosti v humani in veterinarski medicini. V ReNPZV16–25 je med drugim navedeno, da je zaradi pomena ugotavljanja, preprečevanja in obvladovanja odpornosti mikrobov ter okužb, ki jih ti povzročajo, v javnem interesu mreža laboratorijev, vključno z referenčnimi laboratoriji (11).

Do končne verzije druge državne strategije je minilo več let, strokovna skupina se je dopolnjevala, sodelovali so tudi predstavnica Nacionalne komisije za obvladovanje bolnišničnih okužb, specialist javnega zdravja Nacionalnega inštituta za javno zdravje in strokovnjaki s področja okolja. Od vsega začetka je v delovni skupini za področje humane mikrobiologije sodeloval specialist klinični mikrobiolog iz Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano. Delovna skupina je pripravila dokument z naslovom *Državna strategija »eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov (2019–2024) z akcijskim načrtom (2019–2021)* (v nadaljevanju Državna strategija), ki ga je vlada RS potrdila 26. 9. 2019 (12).

Namen, področja, cilji in upravljanje Državne strategije

Namen Državne strategije je zagotoviti skupno in celovito medsektorsko in medinstitucionalno delovanje za zmanjšanje odpornosti mikrobov proti PMZ na področju zdravstva, veterinarstva oziroma kmetijstva in okolja ter s tem prispevati k zmanjševanju odpornosti mikrobov na svetovni ravni. Državna strategija vključuje poglavja: 1) optimizacija predpisovanja protimikrobnih zdravil za humano in veterinarsko medicino, 2) spremljanje porabe PMZ za humano in veterinarsko medicino, 3) spremljanje odpornosti proti PMZ v humani in veterinarski medicini, 4) spremljanje, preprečevanje in obvladovanje okužb, povezanih z zdravstvom in veterinarstvom, ter cepljenje, 5) izobraževanje splošne in strokovne javnosti, 6) raziskovanje in razvoj ter 7) mednarodno sodelovanje. Do danes se izvaja le zelo majhen del aktivnosti z omenjenih področij, ki so podrobneje opisane v prilogi Državne strategije – Akcijskem načrtu (AN). V AN so za vsako področje opredeljeni ukrepi, aktivnosti, nosilci aktivnosti, sodelujoči, izvedbeni roki, denarna sredstva in njihov vir ter kazalniki. Z izvajanjem aktivnosti AN sledimo in bomo sledili strateškim in področnim ciljem strategije. Strateških ciljev je šest in so v skladu s cilji, ki jih SZO opredeljuje v Globalnem akcijskem načrtu: 1) zmanjšati celotno porabo protimikrobnih zdravil, 2) doseči bolj preudarno rabo protimikrobnih zdravil, 3) izboljšati ozaveščenost strokovne in splošne javnosti ter razumevanje razlogov za razvoj in širjenje odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom, 4) zmanjšati število okužb z odpornimi bakterijami in število prenosov večkratno odpornih mikrobov, 5) prispevati k obvladovanju odpornosti mikrobov na svetovni ravni ter 6) spodbuditi in pospešiti razvoj novih tehnologij in inovacij na področju spremljanja in obvladovanja rabe protimikrobnih zdravil ter na področju obvladovanja odpornih mikrobov (2, 12).

Poleg strateških ciljev so opredeljeni tudi posebni področni cilji, za področje humane medicine jih navajamo v Preglednici 1.

Preglednica 1. Cilji Državne strategije za področje humane medicine (PMZ – protimikrobna zdravila) (12).

Področje	Podrobnejši opis
Ambulantna raba antibiotikov	Zmanjšati celotno rabo antibiotikov (DDD na 1000 prebivalcev na dan) za 20 % v primerjavi z letom 2017.
	Zmanjšati rabo širokospektralnih antibiotikov, kot je amoksisilin s klavulansko kislino, fluorokinolonov, makrolidov z dolgo razpolovno dobo (azitromicin) ter cefalosporinov druge in tretje generacije (DDD na 1000 prebivalcev na dan).
Bolnišnična raba antibiotikov	Zmanjšati celotno rabo antibiotikov (DDD na 1000 prebivalcev na dan) za 10 % v primerjavi z letom 2017.
	Zmanjšati rabo antibiotikov (cefalosporinov tretje generacije, karbapenemov in zlasti fluorokinolonov; DDD na 1000 prebivalcev na dan) v primerjavi z letom 2017.
Predpisovanje antibiotikov	Zmanjšati predpisovanje antibiotikov s 485 receptov na 1000 prebivalcev na leto, ki so bili predpisani v letu 2017, na 350 receptov na 1000 prebivalcev na leto.
Ozaveščenost zdravstvenih delavcev in prebivalstva	Izboljšati ozaveščenost zdravstvenih delavcev in prebivalstva ter razumevanje razlogov za razvoj in širjenje odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom.
Spremljanje porabe PMZ	Nadgraditi zdajšnji sistem spremljanja porabe PMZ z vključitvijo spremljanja porabe v socialnih zavodih, ki opravljajo zdravstveno dejavnost, z ločevanjem porabe pri hospitaliziranih in ambulantno obravnavanih bolnikih v bolnišnicah in s spremljanjem porabe antibiotikov za parenteralno uporabo zunaj bolnišnic.
Predpisovanje PMZ in mikrobiološka diagnostika	Izboljšati kakovost predpisovanja s sodobno mikrobiološko diagnostiko čim bližje bolniku.
Spremljanje odpornosti proti PMZ	Vzpostaviti stabilen sistem spremljanja odpornosti, ki bo zagotavljal zanesljive, pravočasne in primerljive podatke o odpornosti mikrobov proti PMZ.
Zgodnje zaznavanje in odziv	Vzpostaviti sistem za zgodnje zaznavanje in odziv na izredne dogodke pojava in sumov kopičenja odpornih mikrobov.
Okužbe, povezane z zdravstvom	Znižati pojavnost vseh okužb, povezanih z zdravstvom, predvsem najpomembnejših (pljučnic, okužb krvi, okužb sečil in okužb kirurške rane) na vseh oddelkih, tudi v enotah intenzivnega zdravljenja.
	Vzpostaviti stabilen sistem epidemiološkega spremljanja okužb, povezanih z zdravstvom, v skladu z epidemiološkim spremljanjem okužb, povezanih z zdravstvom, ki ga koordinira Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni.
	Vzpostaviti programe preprečevanja in obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom, v vseh zavodih, kjer se izvaja zdravstvena dejavnost, in ustanovah za dolgotrajno oskrbo v skladu z mednarodnimi strokovnimi smernicami.
Raziskave in razvoj	Pospešiti razvoj novih zdravil, protimikrobnih učinkovin (npr. mikrobiote) in tehnoloških inovacij za izboljšano diagnosticiranje, učinkovitejše (tarčno) spremljanje porabe zdravil in nadomeščanje rabe antibiotikov z novimi alternativnimi pristopi in učinkovinami.

Za koordinacijo izvajanja in sodelovanje med deležniki se je Ministrstvo za zdravje zavezalo (točka 4), da bo Vlada Republike Slovenije imenovala nacionalno

koordinacijsko telo, v katerem bodo sodelovali predstavniki treh sektorjev (zdravstvo, veterinarstvo/kmetijstvo in okolje) in strokovnih institucij ter strokovnjaki, ki delujejo na prednostnih področjih strategije. Nacionalno koordinacijsko telo naj bi skrbelo za izvajanje AN: pripravljalo obdobjne usklajene izvedbene načrte in poročila o uspešnosti izvajanja AN ter o tem poročalo Vladi Republike Slovenije ter strokovni in splošni javnosti (12). Zaradi pandemije covid-19, v kateri je bila večina strokovnjakov v zdravstvu preusmerjena v aktivnosti, povezane z obvladovanjem pandemije, se večina aktivnosti AN ni izvajala, žal tudi Nacionalna koordinacija za izvajanje strategije do danes ni bila imenovana. Komisija za smiselno rabo protimikrobnih zdravil je AN ponovno obravnavala avgusta 2022 in izvedbene roke za neizvedene aktivnosti prestavila za eno ali več let.

Na začetku leta 2023 so bili člani Komisije za smiselno rabo protimikrobnih zdravil, ki so sodelovali pri pripravi državne strategije, pozvani, naj med aktivnostmi iz AN določijo prioritete. Predlog prioritete so člani komisije predstavili na sestanku s predstavniki Ministrstva za zdravje konec januarja 2023 in pisni predlog posredovali ministrstvu februarja 2023 (dokument MZ št. 012-8/2023/2).

Državna strategija in vloga klinične mikrobiologije

Klinični mikrobiologi pri pripravi državne strategije sodelujejo od samega začetka in so vključeni na več področjih. Ključno vlogo imajo pri spremljanju odpornosti proti PMZ, sodelujejo pa tudi pri spremljanju, preprečevanju in obvladovanju okužb, povezanih z zdravstvom, vključeni so v medsektorsko sodelovanje, raziskave in razvoj, v mednarodno sodelovanje in druge aktivnosti AN. Vse navedeno so prednostna področja strategije. Ostala področja so še: optimizacija predpisovanja protimikrobnih zdravil, spremljanje porabe PMZ ter izobraževanje splošne in strokovne javnosti (12). Med ukrepi AN je na področju sodelovanja med različnimi deležniki predvidena tudi priprava skupnega poročila spremljanja odpornosti proti PMZ in porabe antibiotikov v zdravstvu in veterini ter povezava z okoljem.

Spremljanje odpornosti proti PMZ je ključno za oceno stanja na različnih ravneh: lokalno, regionalno, na ravni države, na ravni EU in globalno. Pomembno je tudi za spremljanje trendov odpornosti, za pripravo priporočil za zdravljenje okužb, za določanje prioritetenih in drugih ukrepov za preprečevanje in obvladovanje okužb in navsezadnje za primerjavo z drugimi državami. V Sloveniji je Razširjeni strokovni kolegij za mikrobiologijo in imunologijo pri Ministrstvu za zdravje leta 2010 imenoval Slovensko komisijo za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila, SKUOPZ, v kateri sodelujejo predstavniki vseh medicinskih mikrobioloških laboratorijev v državi in predstavnik NIJZ. Naloga komisije je predvsem priprava smernic in priporočil na področju ugotavljanja in spremljanja odpornosti v humani medicini. Ključno vlogo pri tem imata NLZOH s sedmimi diagnostičnimi, javnozdravstvenim in raziskovalnim mikrobiološkim laboratorijem ter Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (13). SKUOPZ za svoje delovanje nima finančnih sredstev, veliko dela strokovnjaki opravijo zunaj svojega rednega delovnega časa. Leta 2011 je SKUOPZ prvič poročal o rezultatih spremljanja odpornosti v državi, leta 2013 pa objavil prve smernice za ugotavljanje bakterij s takrat najbolj aktualnimi oblikami odpornosti, encimi betalaktamazami širokega spektra. Smernice in drugi dokumenti so dostopni na spletni strani SKUOPZ, <https://imi.si/skuopz/>. V letu 2015 je SKUOPZ skupaj z Nacionalno komisijo za

obvladovanje bolnišničnih okužb (NAKOBO) izdal enotno nacionalno klasifikacijo večkratno odpornih po Gramu negativnih bakterij, kar je velikega pomena za pomenenje uporabe označevanja večkratno odpornih bakterij v državi, vključno s pomenjenjem v informacijskih sistemih (14). Vsi laboratoriji SKUOPZ so z nacionalno dogovorjenimi metodami sodelovali v spremljanju odpornosti javnozdravstveno pomembnih bakterijskih vrst, od leta 2010 dalje je SKUOPZ objavil osem letnih poročil, zadnje s podatki za leto 2017 leta 2018 (13, 15). V letih 2013 in 2014 je SKUOPZ koordiniral prehod mikrobioloških laboratorijev v humani medicini z ameriških na evropske smernice za antibiogram, EUCAST (angl. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (13).

Pri pripravi državne strategije so strokovnjaki in predstavniki MZ upoštevali mednarodna priporočila, da je v državi potreben stabilen, dolgoročen in med deležniki usklajen sistem spremljanja odpornosti na lokalni, regionalni in državni ravni, ki se povezuje z drugimi področji: z optimizacijo predpisovanja in spremljanjem porabe PMZ, s področjem veterine, okolja idr. Za nemoteno delovanje mora biti sistem spremljanja ustrezno strokovno, kadrovsko, organizacijsko, zakonodajno in finančno podprt.

Kot je navedeno v strategiji in AN (poglavje 3.2), je za stabilen sistem spremljanja odpornosti na nacionalni ravni potrebno zagotoviti pravne podlage, določiti mrežo mikrobioloških laboratorijev, imenovati nacionalne referenčne mikrobiološke laboratorije in ustanoviti nacionalno koordinacijo. Za nacionalno koordinacijo je bil predviden Nacionalni koordinacijski center (NKC) v osrednjem slovenskem javnozdravstvenem laboratoriju, NLZOH, v katerem so ugotavljanje, preučevanje in spremljanje odpornosti mikrobov v humani medicini in v okolju pomembna prednostna področja (2, 4, 5, 7, 12, 16). NKC je predviden kot skupina strokovnjakov različnih področij iz NLZOH in drugih ustanov, ki bo celovito načrtovala, usklajevala in usmerjala spremljanje odpornosti na vseh ravneh. NKC bo sodeloval s strokovnjaki drugih področij (predvsem s strokovnjaki javnega zdravja, s strokovnjaki s področja z zdravstvom povezanih okužb, z infektologi in po potrebi z drugimi strokovnjaki), zagotavljal bo medresorsko povezovanje z veterino in sektorjem za okolje, kot je opredeljeno v strategiji »eno zdravje« (12). Rezultat spremljanja odpornih mikrobov bodo letna in po potrebi obdobjna poročila, ki bodo dostopna zainteresiranim strokovnjakom različnih strok. Nacionalni sistem spremljanja se mora povezovati tudi z mednarodnimi mrežami (npr. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*, EARS-Net) ter sodelovati v mednarodnih raziskavah in projektih.

V nadaljevanju so v strategiji predvideni: opredelitev pravil za ravnanje z rezultati mikrobioloških analiz in z zbirkami podatkov, posodobitev in nadgradnja informacijskih sistemov, določitev vsebin za redno (stalno) in obdobjno mikrobiološko spremljanje odpornosti glede na epidemiološke razmere, vključno z ugotavljanjem odpornih mikrobov v okolju; vzpostavitev opozorilnega (alarmnega) spremljanja javnozdravstveno pomembnih odpornih bakterij ter sumov kopičenja odpornih bakterij, opredelitev postopkov in virov za referenčne in druge preiskave, ki niso zajete v rednem delu laboratorijev, so pa potrebne za poznavanje in razumevanje pojavljanja, pogostosti in širjenja mehanizmov odpornosti. Za učinkovito ukrepanje ob pojavu in kopičenju odpornih mikrobov je potrebno vzpostaviti sistem za zgodnje zaznavanje, v katerem je ključnega pomena hiter in učinkovit odziv in sodelovanje različnih deležnikov: kliničnih mikrobiologov, specialistov javnega zdravja,

infektologov, strokovnjakov s področja obvladovanja okužb, zdravnikov drugih specialnosti in po potrebi drugih strokovnjakov.

Med prednostnimi področji strategije sta tudi raziskovanje in mednarodno sodelovanje (poglavji 3.6 in 3.7). Raziskave omogočajo razumevanje pojavljanja, mehanizmov in epidemiologije odpornosti mikrobov v različnih populacijah, pri različnih kliničnih sindromih in v različnih okoljih. Vse več raziskav poteka na molekularni ravni, s tem pa postajajo vse zahtevnejše.

Eno največjih groženj v zdravstvu danes predstavljajo bakterije, ki izločajo encime karbapenemaze. Za zdravljenje okužb je pomembno poznavanje tipa karbapenemaz, za mednarodno umeščanje epidemiološke situacije pa je pomembna tudi tipizacija izolatov, ki omogoča sledenje izolatov ter spremljanje skozi čas in prostor pri bolnikih in v okolju (17). Vse navedeno omogoča molekularna diagnostika, predvsem sekvenciranje bakterijskih genomov, za katerega v Sloveniji že imamo najsodobnejšo opremo in znanje. Sekvenciranje je potrebno tudi za razumevanje pojavljanja in širjenja bakterij s karbapenemazami, za raziskovanje in razumevanje izbruhov ter za preprečevanje in obvladovanje širjenja. Državna strategija z AN predvideva uporabo molekularne diagnostike, organiziranost in financiranje tega področja.

Zaradi zahtevnosti molekularne diagnostike je zelo pomembno mednarodno sodelovanje in povezovanje z Evropsko komisijo, Evropskim centrom za preprečevanje in obvladovanje bolezni, SZO, ESCMID (angl. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) ter drugimi organizacijami in strokovnimi združenji. Intenzivno sodelovanje je potrebno tudi pri razvoju novih diagnostičnih metod, raziskovanju izbruhov idr. V strategiji je pomemben poudarek na medsektorskem in medinstitucionalnem povezovanju v državi, za kar je potrebna vzpostavitev pretoka informacij.

Za ugotavljanje in spremljanje odpornosti proti PMZ so pomembne tudi raziskave okolja. V okolju (na primer v odpadnih vodah) se pojavljajo na eni strani odporni mikrobi, na drugi pa PMZ in njihove sestavine. Podatki o PMZ ali njihovih sestavinah in podatki o odpornih mikrobih ali dednem zapisu za odpornost v okolju lahko pomembno prispevajo k poznavanju razmer in spremljanju trendov glede odpornosti na določenem geografskem območju, s tem lahko prispevajo tudi k odločitvam za učinkovito ukrepanje.

ZAKLJUČEK

Odpornost mikrobov proti PMZ pomeni vse večje breme v zdravstvu in ogroža sodobno medicino. Pojav odpornih mikrobov ni omejen na posamezno ustanovo, regijo ali državo: z globalizacijo in mobilnostjo prebivalstva mikrobi potujejo in se širijo med ustanovami, regijami in državami. Za učinkovito ukrepanje je potreben usklajen in celovit pristop na nacionalni in mednarodni ravni. Različne ustanove in organizacije, kot sta na primer SZO in ECDC, so pripravile strategije in načrte za obvladovanje mikrobne odpornosti, izdelale so priporočila za nacionalne strategije in akcijske načrte, ustanove Evropske unije so sprejele tudi zakonodajne podlage. Slovenija je sledila priporočilom, Ministrstvo za zdravje je s strokovnjaki področja medicine, veterine in okolja (člani Komisije za smiselno rabo protimikrobnih zdravil pri Ministrstvu za zdravje) pripravilo državno strategijo z akcijskim načrtom, ki jo je vlada RS potrdila 26. 9. 2019. Izvajanje strategije, ki ga je prekinila pandemija

covida-19, še vedno poteka v zelo omejenem obsegu. Člani Komisije za smiselno rabo protimikrobnih zdravil so avgusta 2022 potrdili akcijski načrt za obdobje 2022 do 2024. Na področju mikrobiološkega spremljanja odpornosti mikrobov proti PMZ v državi še ni zagotovljenih ustreznih zakonodajnih podlag in finančnih sredstev. Upamo, da bo ob tvornem sodelovanju vseh deležnikov tudi na tem področju kmalu dosežen (več kot) potreben napredek.

LITERATURA

1. Evropska komisija. Council recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. 2002/77/EC [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32002H0077>.
2. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2015 [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>.
3. Political Declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on Antimicrobial Resistance: resolution / adopted by the General Assembly. United Nations, A/RES/71/3; 2016 [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: <https://digitalibrary.un.org/record/845917#record-files-collapse-header>.
4. Priporočilo sveta EU o okreelitvi ukrepov EU v boju proti antimikrobični odpornosti v okviru pristopa »eno zdravje«. Svet EU; 2023/C 220/01 [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023H0622\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023H0622(01)).
5. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). Brussels:European Commission; 2017 [cited 2023 Jul 19]. Dostopno na: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf.
6. European Commission. Commission Decision No 1082/2013/EU of the European Parliament and of the Council of 22 October 2013 on serious cross-border threats to health and repealing Decision No 2119/98/EC (Text with EEA relevance) [citirano 2023 Aug 10]. Dostopno na: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:293:0001:0015:EN:PDF>.
7. Uredba (EU) 2022/2371 EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA z dne 23. novembra 2022 o resnih čezmejnih grožnjah za zdravje in razveljavitvi Sklepa št. 1082/2013/EU [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R2371&from=EN>.
8. Antimicrobial resistance: a manual for developing national action plans. Version 1 [internet], February 2016. World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Organisation for Animal Health (OIE); 2016 [cited 2023 Jul 19]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/antimicrobial-resistance-strategies>.
9. WHO implementation handbook for national action plans on antimicrobial resistance: guidance for the human health sector. Guidance for the human health sector. World Health Organization; 2022 [cited 2023 Jul 19]. Dostopno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041981>.
10. Tracking AMR Country Self Assessment Survey (TrACSS) 2022 Country Report, Slovenia. FAO, WOA, WHO, UNEP; 2023 [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: <https://amrcountryprogress.org/>.
11. Resolucija o nacionalnem planu zdravstvenega varstva 2016–2025 (ReNPZV16–25), Ministrstvo za zdravje republike Slovenije; 2016 [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: https://www.uradni-list.si/_pdf/2016/Ur/u2016025.pdf.
12. Državna strategija »eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov 2019 do 2024. Ministrstvo za zdravje republike Slovenije; 2019 [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: <https://www.gov.si/novice/nov-vlada-sprejela-drzavno-strategijo-eno-zdravje-za-obvladovanje-odpornosti-mikrobov-2019-2024-z-akcijskim-nacrtom-za-obdobje-2019-2021/>.
13. Štrumbelj I. Nacionalno ugotavljanje odpornosti proti antibiotikom. In: Vračko P, Kolar U, eds. Dosežki v javnem zdravju v Sloveniji. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2021:130.
14. Štrumbelj I, Mateja P, Lejko-Zupanc T. Enterobakterije, *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeruginosa* – označevanje večkratno odpornih izolatov in okrajšave preiskav nadzornih kužnin. Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti na protimikrobna zdravila;

-
- 2015 [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: <https://imi.si/wp-content/uploads/2022/03/Izd001OznakeokrajaveinpreiskavenaodporneGNB.pdf>.
15. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017. Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti na protimikrobna zdravila; 2018 [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: https://imi.si/wp-content/uploads/2022/03/skoupz_porocilo_2017_CIP.pdf.
 16. European Centre for Disease Prevention and Control. Core functions of microbiology reference laboratories for communicable diseases. Stockholm: ECDC; 2010 [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/1006_TER_Core_functions_of_reference_labs.pdf.
 17. Golle A. Molekularno določanje karbapenemaz. In: Vračko P, Kolar U, eds. Dosežki v javnem zdravju v Sloveniji. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2021:130.

Nataša Švent Kučina,¹ Polona Maver Vodičar,¹ Urška Kramar,²
Veronika Križan Hergouth,¹ Katja Seme,¹ Ivana Velimirovič,¹ Barbara Zdolšek,³
Andrej Rojnik,³ Helena Ribič,⁴ Samo Jeverica,⁵ Anamarija Juriševič Dodič,⁶
Ingrid Berce,⁷ Iztok Štrumbelj,⁸ Daša Kavka,³ Mateja Pirš,¹ Maja Bombek Ihan,²
Andrej Golle,² Viktorija Tomič,⁹ Tanja Stojoska Shurbanovska,¹⁰
Irena Piltaver Vajdec,¹¹ Tjaša Žohar Čretnik²

Pojavnost proti meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* – MRSA v Sloveniji v letih 2017–2022

*Incidence of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus –
MRSA in Slovenia, 2017–2022*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: MRSA, covid-19, incidenca, breme, okužbe, povezane z zdravstvom

Izhodišča: Proti meticilinu odporen *Staphylococcus aureus* – MRSA ostaja pomemben povzročitelj okužb, povezanih z zdravstvom, kot tudi okužb, ki izvirajo iz domačega okolja. V nekaterih državah se je incidenca pomembno znižala, kar pripisujejo predvsem ustreznim nacionalnim strategijam za preprečevanje okužb, povezanih z zdravstvom, in racionalni uporabi antibiotikov. Namen prispevka je bil zbrati podatke o deležu in trendih gibanja bremena MRSA za celotno Slovenijo, v obdobju pred in med pandemijo covid-19.

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

² asist. Urška Kramar, dr. med., Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

³ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

⁴ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

⁵ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

⁶ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Vojkovo nabrežje 10, 6000 Koper

⁷ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Nova Gorica, Vipavska cesta 13, 5000 Nova Gorica

⁸ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

⁹ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

¹⁰ Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13A, 5290 Šempeter pri Gorici

¹¹ Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

Korespondenca: natasa.svent-kucina@mf.uni-lj.si

Metode: Iz laboratorijskega informacijskega sistema smo zbrali podatke o izolatih *S. aureus*, osamljenih iz kliničnih in nadzornih kužnin pacientov, poslanih v mikrobiološke laboratorije v vseh slovenskih regijah v letih 2017–2022.

Rezultati: Delež MRSA med izolati *S. aureus* iz kliničnih kužnin je v proučevanem obdobju znašal 7,9 %, samo iz hemokultur pa 8,7 %. Deleži izolatov MRSA iz vseh kliničnih kužnin so se od leta 2018 zniževali, in sicer z 10,7 % v letu 2018 na 6,5 % v letu 2022. V triletnem obdobju pred pandemijo je bilo skupno breme pacientov z izolatom MRSA na 100.000 prebivalcev za 27,3 % večje kot v triletnem obdobju pandemije (112,5 proti 81,8).

Zaključki: V času pandemije se je trend zmanjševanja deleža MRSA v kliničnih in nadzornih kužninah nadaljeval. Ugotavljamo, da je pandemija pripomogla k nižanju bremena MRSA.

ABSTRACT

KEY WORDS: MRSA, COVID-19, incidence, burden, healthcare-associated infections

Background: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA is a continued threat to human health in both healthcare and community settings. However, the nosocomial MRSA incidence density has decreased significantly in many countries across the world most likely with good infection prevention control practices and antimicrobial stewardship. The aim of our study was to define the impact of COVID-19 pandemic on MRSA incidence in Slovenia.

Methods: We analysed data of *S. aureus* isolated from clinical and surveillance cultures from 2017 to 2022 from all Slovenian regions. The data were collected from laboratory information system. Results. The proportion of MRSA among *S. aureus* were 7.9 % from all clinical specimens and 8.7 % from blood cultures alone. Proportions of MRSA isolates from all clinical specimens decreased from 2018 (10.2 %) to 2022 (6.4 %). In the three-year period before the pandemic the burden of patients with MRSA per 100.000 inhabitants was 27.3 % higher than during the pandemic (112.5 and 81.8 respectively).

Conclusions: COVID-19 pandemics was not associated with a change in the incidence rate of MRSA. It seems that it further reduced the burden of MRSA.

UVOD

Proti meticilinu odporen *Staphylococcus aureus* – MRSA ostaja pomemben povzročitelj tako okužb, povezanih z zdravstvom, kot tudi okužb, ki izvirajo iz domačega okolja. V nekaterih državah se je incidenca MRSA v zdravstvenih ustanovah pomembno znižala, kar pripisujejo predvsem ustreznim nacionalnim strategijam za preprečevanje okužb, povezanih z zdravstvom, in racionalni rabi antibiotikov. Kako je na incidenco MRSA vplivala pandemija covid-19, bo dokončno znano v nekaj letih (1). Namen raziskave je bil preveriti vpliv pandemije covid-19 na pojavnost MRSA v Sloveniji.

METODE

V raziskavi smo iz laboratorijskega informacijskega sistema MBL (SRC Infonet, Naklo) zbrali podatke o pacientih, pri katerih smo v mikrobioloških laboratorijih v vseh slovenskih regijah (Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fa-

kultete Univerze v Ljubljani /IMI/, regijski centri za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano /NLZOH/, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec in Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica) v obdobju od 1. 1. 2017 do 31. 12. 2022 iz kliničnih in nadzornih kužnin osamili *S. aureus*. Pri številu pacientov z izolatoma *S. aureus* smo ne glede na odpornost proti antibiotikom upoštevali en izolat na pacienta v koledarskem letu v izbrani populaciji. Podatke smo zbrali anonimno po posameznih laboratorijih za vsako koledarsko leto posebej. Zaradi anonimnega zbiranja ni bilo mogoče izločiti morebitnih dvojnikov v primerih, ko je bil pacient v istem koledarskem letu obravnavan v več regijah ali če so pacientovi vzorci prispeli v dva različna mikrobiološka laboratorija v isti regiji.

Podatke smo analizirali s programom Excel (Microsoft) in določili deleže MRSA v vseh kliničnih kužninah in posebej v hemokulturah. Za namen opredelitve bremena MRSA smo podatke o številu MRSA iz kliničnih in nadzornih kužnin izrazili na 100.000 prebivalcev v tekočem letu v Republiki Sloveniji (2).

REZULTATI

V letih od 2017 do 2022 smo bakterijo *S. aureus* iz kliničnih kužnin ob upoštevanju kriterijev za vključitev v raziskavo osamili pri 53.415 pacientih, MRSA pa pri 4224 pacientih, kar je 7,9-odstotni delež. Med 4227 izolati *S. aureus* iz hemokultur je 369 izolatov MRSA predstavljalo 8,7-odstotni delež. V treh letih pred začetkom pandemije covid-19 smo iz hemokultur osamili MRSA pri 176 pacientih, iz vseh kliničnih kužnin pa pri 2278 pacientih. V času trajanja pandemije v letih 2020, 2021 in 2022 smo MRSA iz hemokultur osamili pri 186 pacientih in pri 1716 pacientih iz vseh kliničnih kužnin. Rezultati, razčlenjeni po letih, so prikazani v Preglednici 1. Najvišji delež (10,7 %) izolatov MRSA iz hemokultur smo zaznali v letu 2018, najnižjega (7,1 %) pa v letu 2019. Med izolati iz vseh kliničnih kužnin ima MRSA najvišji delež z 10,2 % v letu 2018, najnižjega pa v letu 2022 s 6,5 %.

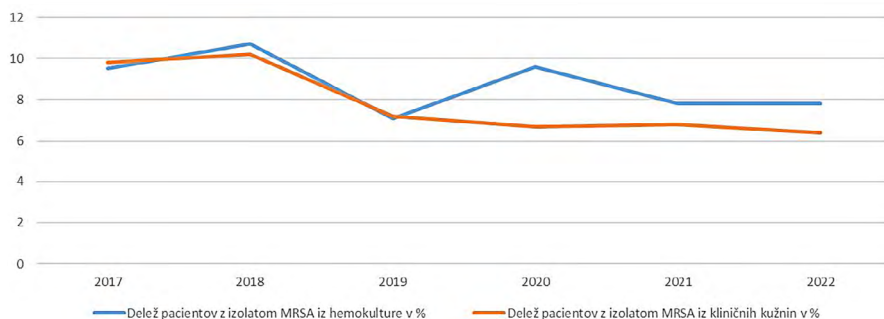
Preglednica 1. Števila in deleži pacientov z izolati *Staphylococcus aureus* (SA) in proti meticilinu odpornimi izolati *Staphylococcus aureus* (MRSA) iz hemokultur in vseh kliničnih kužnin v letih od 2017 do 2022.

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Število pacientov z izolatoma MRSA iz hemokulture	62	71	50	71	62	53
Število pacientov z izolatoma SA iz hemokulture	650	662	709	738	791	677
Delež pacientov z izolatoma MRSA iz hemokulture v %	9,5	10,7	7,1	9,6	7,8	7,8
Število pacientov z izolatoma MRSA iz kliničnih kužnin	899	937	672	535	600	581
Število pacientov z izolatoma SA iz kliničnih kužnin	9142	9163	9332	7947	8816	9015
Delež pacientov z izolatoma MRSA iz kliničnih kužnin v %	9,8	10,2	7,2	6,7	6,8	6,4

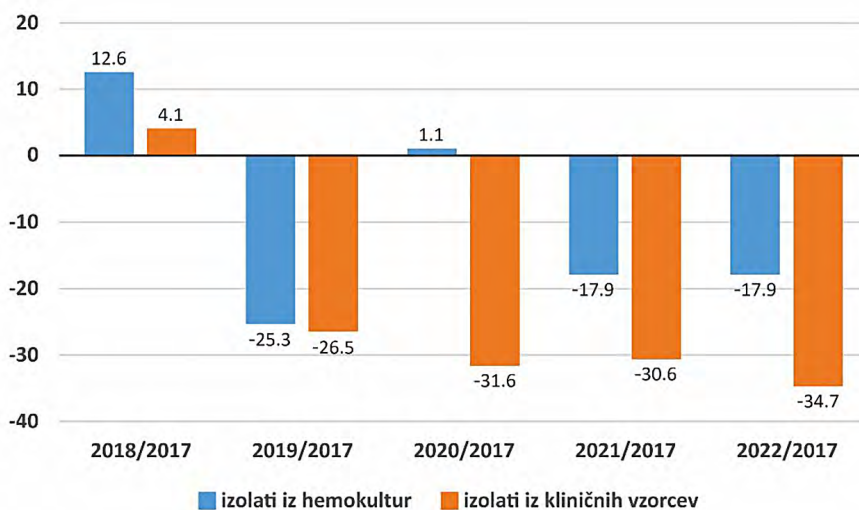
Deleži izolatov MRSA iz vseh kliničnih kužnin so se zniževali od leta 2018, in sicer z 10,2 % v letu 2018 na 6,4 % v letu 2022. Gibanje deležev izolatov MRSA iz he-

mokultur in vseh kliničnih kužnin je prikazano na Sliki 1. Trend zniževanja deležev MRSA v obeh skupinah je prikazan tudi z vrednostmi bazičnega indeksa na Sliki 2, pri čemer smo vrednosti naslednjih let primerjali z vrednostmi iz leta 2017.

Slika 1. Deleži izolatov MRSA iz hemokultur in iz vseh kliničnih kužnin v letih 2017–2022.

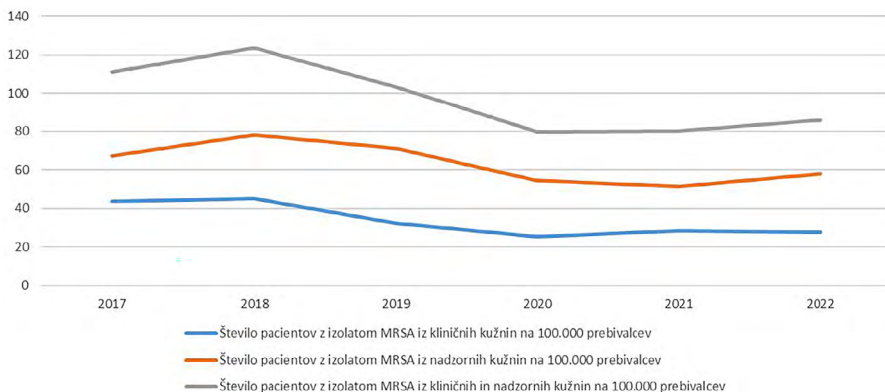


Slika 2. Primerjava deležev izolatov MRSA z vrednostmi v letu 2017, izražena kot vrednost bazičnega indeksa.



Breme MRSA, izraženo kot število pacientov z izolatoma MRSA na 100.000 prebivalcev v tekočem letu v Republiki Sloveniji, je prikazano na Sliki 3.

Slika 3. Breme MRSA, izraženo s številom pacientov z izolatom MRSA na 100.000 prebivalcev po skupinah kužnin v letih 2017–2022.



Z upoštevanjem izolatov iz vseh kliničnih kužnin smo tako zaznali najvišje breme 45,3 pacienta z izolatom MRSA na 100.000 prebivalcev v letu 2018 in najnižje s 25,5 pacienta v letu 2020. Najvišji vrednosti bremena, merjeni z upoštevanjem izolatov iz nadzornih kužnin oziroma vseh kužnin skupaj, sta bili doseženi v letu 2018 z 78,1 in 108,9 pacienta z izolatom MRSA na 100.000 prebivalcev ter najnižjo vrednostjo bremena (51,5), merjeno z upoštevanjem izolatov iz nadzornih kužnin, v letu 2021 in najnižjo vrednostjo bremena (79,9), merjeno z upoštevanjem vseh kužnin skupaj, v letu 2020. V triletnem obdobju pred pandemijo je skupno breme pacientov z izolatom MRSA na 100.000 prebivalcev znašalo 112,5, kar je za 27,3 % več kot v triletnem obdobju trajanja pandemije, ko je skupno breme znašalo 81,8 pacienta z izolatom MRSA na 100.000 prebivalcev ($p < 0,008$). Razlika v skupnem bremenu MRSA v predpandemičnem obdobju in v obdobju pandemije je statistično značilna.

Breme MRSA po letih in skupinah kužnin ter prispevek posameznih skupin kužnin k odkrivanju bremena MRSA sta prikazana v Preglednici 2. Delež bremena MRSA, ki smo ga z leti opredelili z upoštevanjem izolatov iz nadzornih kužnin, je segal od 60,8 % v letu 2017 do 68,7 % v letu 2019, v povprečju pa 65,5 % bremena MRSA (Preglednica 2).

Preglednica 2. Breme MRSA po skupinah kužnin v letih 2017–2022.

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Število prebivalcev Republike Slovenije	2065895	2066880	2080908	2095861	2108977	2107180
Število pacientov z izolatom MRSA iz kliničnih kužnin	899	937	672	535	600	581
Število pacientov z izolatom MRSA iz kliničnih kužnin na 100.000 prebivalcev	43,5	45,3	32,3	25,5	28,4	27,6
Delež bremena MRSA odkritega s pomočjo kliničnih kužnin v %	39,2	36,7	31,3	32,0	35,5	32,2

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Število pacientov z izolatom MRSA iz nadzornih kužnin	1392	1613	1478	1138	1086	1224
Število pacientov z izolatom MRSA iz nadzornih kužnin na 100.000 prebivalcev	67,4	78,1	71	54,3	51,5	58,1
Delež bremena MRSA odkritega s pomočjo nadzornih kužnin v %	60,8	63,3	68,7	68,0	64,5	67,8
Število pacientov z izolatom MRSA iz kliničnih in nadzornih kužnin	2291	2550	2150	1673	1686	1805
Število pacientov z izolatom MRSA iz kliničnih in nadzornih kužnin na 100.000 prebivalcev	110,9	123,4	103,3	79,8	79,9	85,7

RAZPRAVA

Da bi ugotovili vpliv pandemije covid-19 na pojavnost MRSA v Sloveniji, smo v raziskavi primerjali deleže MRSA med izolati *S. aureus* posebej iz hemokultur in iz vseh kliničnih kužnin v obdobju pred pandemijo (od 2017 do 2019) z obdobjem med pandemijo (od 2020 do 2022). Število izolatov MRSA iz hemokultur se, zaradi drugačnega zajema podatkov, nekoliko razlikuje od podatkov EARS-Net, kjer zajem vključuje preučevano bakterijsko vrsto neodvisno od vzorca odpornosti, vendar so trendi gibanja deležev MRSA v obeh primerih enaki (3). Večji delež izolatov MRSA v hemokulturah v pandemičnem letu 2020 (9,6 %) v primerjavi z letoma 2019 (7,1 %) in 2021 (7,8 %) (Slika 1, Preglednica 1) lahko pripišemo izrednim razmeram, ko je zdravstveni sistem v Sloveniji deloval na robu svojih zmogljivosti, v bolnišnicah pa so prevladovali pacienti s težjim potekom covid-19, ki so imeli pogosto pridružene bolezni in tudi večje tveganje za razvoj sekundarnih okužb in okužb, povezanih z zdravstvom (4). Micheli in sod. so naredili pregled objav in podobno kot mi ugotovili, da se je pri pacientih, ki so zaradi covid-19 potrebovali bolnišnično zdravljenje, pogosteje pojavila sepsa, povzročena z MRSA, ki so jo opredelili kot okužbo, povezano z zdravstvom (5).

Ugotavljamo, da se je trend zmanjševanja deleža MRSA v kliničnih kužninah, ki se je začel v letih pred pandemijo, kljub pandemiji nadaljeval, zato lahko zaključimo, da nismo zaznali negativnega vpliva pandemije na pojavnost MRSA v Sloveniji (Slika 1 in Slika 2). Podobno tudi Langford in sod. v metaanalizi objav, ki so obravnavale vpliv covid-19 na odpornost proti antibiotikom in incidenco večkratno odpornih bakterij (VOB), niso potrdili vpliva pandemije na incidenco MRSA, medtem ko so Abubakar in sod. v opravljeni metaanalizi objav ugotavljali blago povečano incidenco MRSA neodvisno od ukrepov za obvladovanje in preprečevanje širjenja okužb, povezanih z zdravstvom, ki se med državami nekoliko razlikujejo. Čeprav sta obe metaanalizi obravnavali isto časovno obdobje, so prikazani nekoliko drugačni rezultati, verjetno zaradi različnih vključitvenih kriterijev. Ti so zajemali le objave, ki

so obravnavale klinične kužnine, ali pa objave, ki so poleg kliničnih obravnavale tudi nadzorne kužnine (6, 7).

V opazovanem obdobju smo breme MRSA izrazili kot število pacientov z izolatom MRSA na 100.000 prebivalcev v tekočem letu v Republiki Sloveniji v treh različnih skupinah kužnin: v kliničnih, v nadzornih ter skupaj v kliničnih in nadzornih kužninah. Ugotovili smo letna nihanja, vendar je nakazan trend zniževanja bremena MRSA v vseh opazovanih skupinah kužnin (Slika 3).

Ugotavljamo, da je pandemija pripomogla k nižanju bremena MRSA. V treh letih pandemije se je, v primerjavi s tremi leti pred pandemijo, breme MRSA pri nas statistično pomembno znižalo. Verjetno so na to vplivali aerogena izolacija pacientov, uporaba osebne varovalne opreme, dosledna higiena rok in aktivno presejanje pacientov na nosilstvo MRSA, torej ukrepi za obvladovanje in preprečevanje širjenja okužb, povezanih z zdravstvom, ki jim jih je v slovenskih bolnišnicah uspelo izvajati kljub veliki preobremenjenosti zdravstvenih delavcev (1, 6, 8).

V prispevku smo opredelili tudi pomen nadzornih kužnin pri odkrivanju bremena MRSA in ugotovili, da nadzorne kužnine pri nas pomembno prispevajo k odkrivanju pacientov z MRSA, saj smo z njihovo pomočjo, tudi v obdobju pandemije, odkrili v povprečju dve tretjini bremena MRSA v populaciji.

ZAKLJUČEK

V prispevku smo prikazali podatke o deležu MRSA in trendih gibanja bremena MRSA v obdobju pred in med pandemijo covid-19 za celotno Slovenijo. Kljub velikim obremenitvam zdravstvenega sistema v času pandemije se je trend zmanjševanja deleža MRSA v kliničnih in nadzornih kužninah nadaljeval. Ugotavljamo, da je pandemija celo pripomogla k nižanju bremena MRSA.

LITERATURA

1. Monnet DL, Harbath S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Euro Surveill.* 2020;25(45):2001886.
2. Statistični urad Republike Slovenije: Dostopno na: <https://www.stat.si/statweb> (november 2023)
3. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data> (november 2023)
4. Clancy CJ, Buehrle DJ, Hong Nguyen N. PRO: The COVID-19 pandemic will result in increased antimicrobial resistance rates. *JAC Antimicrob Resist.* 2020;2(3):dlaa049.
5. Micheli G, Sangiorgi F, Catania F, et al. The Hidden Cost of COVID-19: Focus on antimicrobial resistance in bloodstream infections. *Microorganisms.* 2023;11(5):1299.
6. 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.
7. Abubakar U, Al-Anazi M, Alanazi Z, et al. Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review. *J Infect Public Health.* 2023;16(3):320-331.
8. Papst L, Luzzati R, Carević B, et al. Antimicrobial use in hospitalised patients with COVID-19: An international multicentre point-prevalence study. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(2):176.

Anja Šterbenc,¹ Mateja Pirš,¹ Viktorija Tomič,² Tanja Stojoska,³ Irena Piltaver,⁴ Barbara Zdolšek,⁵ Helena Ribič,⁶ Samo Jeverica,⁷ Anamarija Juriševič Dodič,⁸ Ingrid Berce,⁹ Iztok Štrumbelj,¹⁰ Daša Kavka,⁵ Maja Bombek Ihan,¹¹ Tjaša Žohar Čretnik,¹¹ Veronika Križan Hergouth,¹ Nataša Švent Kučina,¹ Polona Maver Vodičar,¹ Katja Seme,¹ Ivana Velimirovič,¹ Andrej Rojnik⁵

Pojavnost proti vankomicinu odpornih enterokokov (VRE) v Sloveniji v letih 2017–2022

Incidence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in Slovenia, 2017-2022

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: VRE, spremljanje, incidenca, okužbe, povezane z zdravstvom

Izhodišča: Proti vankomicinu odporni enterokoki (VRE) so globalni problem za zdravstvo, predvsem zaradi odpornosti proti različnim antibiotikom, visoke mortalitete in stroškov zdravljenja ter možnosti hitrega širjenja znotraj bolnišnic ter drugih zdravstvenih in negovalnih ustanov. Ker VRE sestavljajo pomemben delež bolnišničnih okužb, je nujno redno spremljanje njihove pojavnosti v populaciji in temu primerno ukrepanje.

Metode: Iz laboratorijskega informacijskega sistema smo zbrali podatke o številu bolnikov z izolati *Enterococcus faecalis* in *Enterococcus faecium*, ki smo jih osamili iz kliničnih in nadzornih kužnin med letoma 2017 in 2022. V analizo smo vključili podatke mikrobioloških laboratorijev iz vseh slovenskih regij.

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

² Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

³ Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13A, 5290 Šempeter pri Gorici

⁴ Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

⁵ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

⁶ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

⁷ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

⁸ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Vojkovo nabrežje 10, 6000 Koper

⁹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Nova Gorica, Vipavska cesta 13, 5000 Nova Gorica

¹⁰ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota
Korespondenca: anja.sterbenc@mf.uni-lj.si

¹¹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

Rezultati: V šestletnem obdobju smo med vsemi izolati *E. faecalis* iz kliničnih kužnin odkrili 27 primerov (0,05 %) *E. faecalis* VRE. V istem obdobju je bilo zaznanih 298 primerov *E. faecium* VRE, kar predstavlja 2,2-odstotni delež med vsemi izolati *E. faecium* iz kliničnih kužnin. Delež bolnikov z izolatom *E. faecium* VRE iz kliničnih kužnin se je z leti povečeval in dosegel vrh leta 2022 (3,93 %), medtem ko je delež bolnikov z izolatom *E. faecium* VRE iz hemokultur dosegel vrh leta 2021 (3,64 %). V nasprotju z bremenom *E. faecalis* VRE se je breme *E. faecium* VRE iz kliničnih in nadzornih kužnin v zadnjem triletju pomembno zvišalo (s 3,68 na 42,71/100.000 prebivalcev).

Zaključki. Analiza pojavnosti VRE v Sloveniji med letoma 2017 in 2022 je pokazala pomembne razlike med izolati *E. faecalis* in *E. faecium*, pri čemer je pandemija covid-19 negativno vplivala na breme *E. faecium* VRE pri slovenskih bolnikih.

ABSTRACT

KEY WORDS: VRE, monitoring, incidence, healthcare-associated infections

Background: Vancomycin-resistant enterococci (VRE) represent a global healthcare challenge due to their resistance to various antibiotics, high mortality rates, treatment costs, and the potential for rapid spread within hospitals and other healthcare facilities. Given that VRE infections contribute significantly to hospital-acquired infections, regular monitoring of VRE incidence in the population and appropriate intervention is essential.

Methods: Data on the number of patients with *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates from clinical and surveillance samples were collected from the laboratory information system between 2017 and 2022. Microbiological laboratories from all regions in Slovenia provided data for the analysis.

Results: Over a six-year period, 27 cases (0.05 %) of *E. faecalis* - VRE were recorded among all *E. faecalis* isolates from clinical samples. In the same period, 298 cases of *E. faecium* - VRE were documented, representing 2.2 % of all *E. faecium* isolates from clinical samples. The proportion of patients with *E. faecium* - VRE isolates from clinical samples increased over the study period, reaching its peak in 2022 (3.93 %), whereas the percentage of patients with *E. faecium* - VRE isolates from blood cultures peaked in 2021 (3.64 %). In contrast to the burden of *E. faecalis* - VRE, the burden of *E. faecium* - VRE in clinical and surveillance samples significantly increased in the last three years (from 3.68 to 42.71 per 100,000 population).

Conclusions: The analysis of VRE incidence in Slovenia between 2017 and 2022 revealed significant differences between *E. faecalis* and *E. faecium* isolates, with the COVID-19 pandemic negatively impacting the burden of *E. faecium* - VRE in the population of Slovenian patients.

IZHODIŠČA

Okužbe s proti vankomicinu odpornimi enterokoki (angl. *vancomycin-resistant enterococci*; VRE) so eden od aktualnih izzivov v zdravstvenem varstvu po vsem svetu. Pojavnost VRE se je od prvega opisa proti glikopeptidom odpornih izolatov enterokokov, odkritih v poznih osemdesetih letih prejšnjega stoletja, do današnjih dni korenito spremenila (1–3). Medtem ko se izvor VRE v Evropi povezuje z uporabo glikopeptidnega antibiotika avoparcina v živinoreji, pa je bil pojav VRE v Združenih

državah Amerike (ZDA) najverjetneje posledica povečane uporabe vankomicina v humani medicini (3). Čeprav so prvemu opisu primera VRE praktično nemudoma sledila poročila o podobnih izolatih iz različnih bolnišnic tako v Evropi kot tudi v ZDA, se je epidemiološka situacija v naslednjih letih med posameznimi državami pomembno razlikovala. Medtem ko so okužbe z VRE v ZDA že leta 1993 predstavljale 7,9 % vseh bolnišnično pridobljenih okužb (3), so na začetku devetdesetih let v večini evropskih držav sprva poročali zgolj o sporadičnih primerih in manjših izbruhih VRE. Kljub številnim prizadevanjem so se sevi VRE zelo učinkovito razširili v bolnišničnem okolju in drugih zdravstvenih ustanovah po vsem svetu, tako da je prevalenca VRE med izolati *Enterococcus faecium* do leta 2007 že preseгла mejo 20 % tudi v številnih evropskih državah, vključno z Irsko, Grčijo, Veliko Britanijo, Portugalsko, Italijo, Nemčijo in Ciprom (1).

Spremljanje pojavnosti VRE v populaciji je zelo pomembno, saj nam omogoča vpogled v trend širjenja odpornosti, opredelitev tveganj in pripravo ukrepov za preprečevanje širjenja VRE. V prispevku bomo predstavili trende pojavnosti VRE v slovenski populaciji med letoma 2017 in 2022 ter poskušali opredeliti vpliv pandemije covid-19 na breme VRE.

METODE

Podatke o številu bolnikov z osamljenima bakterijskima vrstama *Enterococcus faecalis* in *E. faecium* v obdobju od 1. 1. 2017 do 31. 12. 2022 smo pridobili iz laboratorijskega informacijskega sistema MBL (SRC Infonet, Naklo, Slovenija) posameznega mikrobiološkega laboratorija za vsako koledarsko leto posebej. V analizo smo vključili podatke mikrobioloških laboratorijev iz vseh slovenskih regij, in sicer Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (IMI), regijskih oddelkov za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH), Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Splošne bolnišnice Slovenj Gradec in Splošne bolnišnice dr. Franca Derganca Nova Gorica. Za analizo in grafični prikaz podatkov smo uporabili program Excel (Microsoft, Redmond, WA, ZDA).

Pri štetju bolnikov z izolatom *E. faecalis* oziroma *E. faecium* (ne glede na odpornost proti vankomicinu) smo upoštevali en izolat *E. faecalis* oziroma *E. faecium* na bolnika v koledarskem letu v določeni populaciji. Ker smo podatke zbirali anonimno, ni bilo mogoče izločiti morebitnih podvojitev, ki bi se lahko pojavile v primeru, če je bil isti bolnik obravnavan v več regijah v istem koledarskem letu ali če sta v isti regiji delovala dva mikrobiološka laboratorija. Pri izračunu deleža VRE smo upoštevali en izolat *E. faecalis* oziroma *E. faecium* z dokazano odpornostjo proti vankomicinu na bolnika med vsemi izolati *E. faecalis* oziroma *E. faecium* v koledarskem letu. Deleže smo izračunali in prikazali za vse klinične kužnine ter ločeno za hemokulture. Pomembno je upoštevati, da se podatki o deležu VRE v hemokulturah, opredeljeni v naši raziskavi, lahko razlikujejo od podatkov mreže EARS-Net (angl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) (4), saj pri EARS-Net v analizo zajemajo zgolj prve izolate *E. faecalis* in *E. faecium* na bolnika v koledarskem letu. Če izolat VRE ni prvi izolat iz hemokulture pri bolniku, se v analizi EARS-Net ne upošteva.

Za oceno bremena VRE v Sloveniji smo uporabili podatek o številu izolatov VRE iz kliničnih in nadzornih kužnin, ki smo ga umerili na število prebivalcev v Republiki

Sloveniji in ga prikazali kot število izolatov VRE na 100.000 prebivalcev. Podatki o številu prebivalcev smo pridobili s spletne strani Statističnega urada Republike Slovenije (5).

REZULTATI

Spremljanje pojavnosti *E. faecalis* VRE

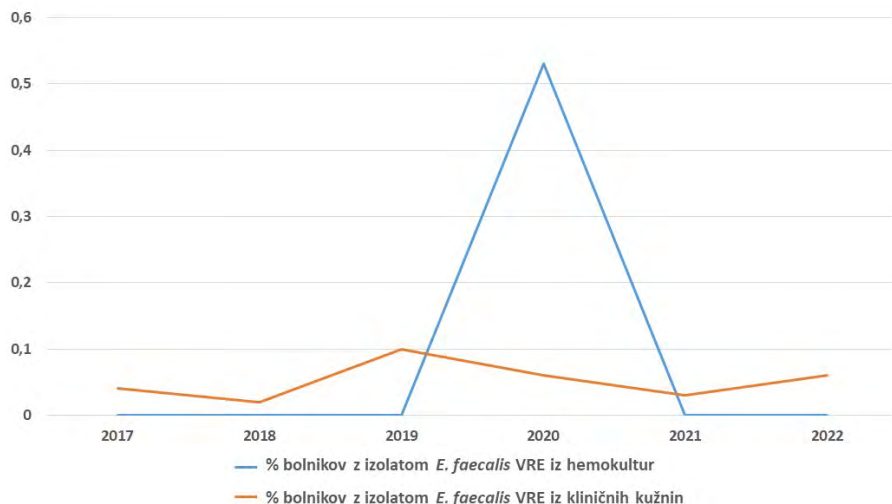
Med letoma 2017 in 2022 smo osamili *E. faecalis* iz kliničnih kužnin pri 51.964 bolnikih, od tega smo pri 1124 bolnikih bakterijo osamili iz hemokultur (Preglednica 1). V tem obdobju smo odkrili zgolj 27 primerov *E. faecalis* VRE, kar predstavlja 0,05-odstotni delež med vsemi izolati *E. faecalis*, ki smo jih osamili iz kliničnih kužnin. Najvišji delež (0,1 %) izolatov *E. faecalis* VRE iz vseh kliničnih kužnin smo beležili leta 2019, najnižjega (0,02 %) pa leta 2018 (Slika 1). Z izjemo leta 2020, ko je bil evidentiran en primer *E. faecalis* VRE (0,53 %) v hemokulturi, v drugih opazovanih letih nismo osamili nobenega izolata *E. faecalis* VRE iz hemokultur (Slika 1).

Preglednica 1. Število in delež bolnikov z izolatom *E. faecalis* (ne glede na odpornost proti vankomicinu) in *E. faecalis* VRE iz kliničnih kužnin, po letih.

<i>Enterococcus faecalis</i>	Leto					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Št. bolnikov z <i>E. faecalis</i> VRE iz HK	0	0	0	1	0	0
Št. bolnikov z <i>E. faecalis</i> iz HK	184	182	161	190	211	196
Delež bolnikov z <i>E. faecalis</i> VRE iz HK v %	0	0	0	0,53	0	0
Št. bolnikov z <i>E. faecalis</i> VRE iz kliničnih kužnin	3	2	8	5	3	6
Št. bolnikov z <i>E. faecalis</i> iz vseh kliničnih kužnin	8026	8381	8323	7700	9557	9977
Delež bolnikov z <i>E. faecalis</i> VRE iz kliničnih kužnin v %	0,04	0,02	0,1	0,06	0,03	0,06

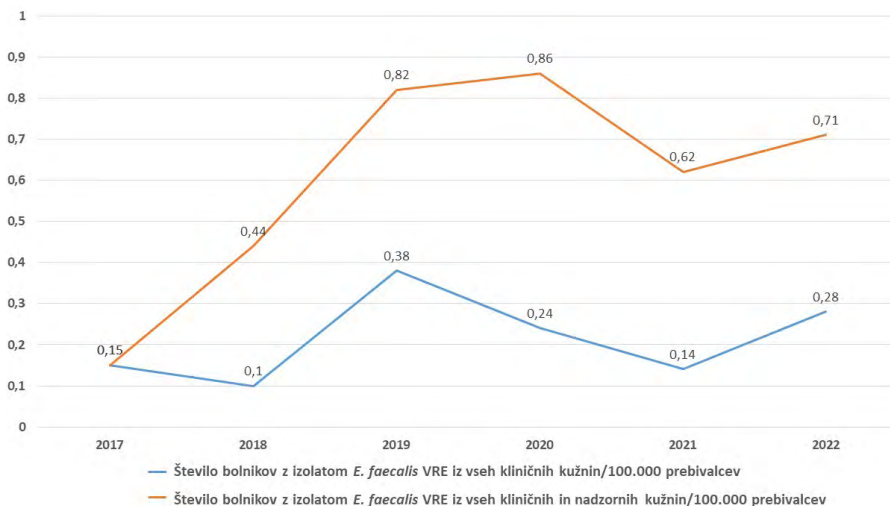
Št. – število, HK – hemokultura, VRE – proti vankomicinu odporni enterokoki

Slika 1. Deleži izolatov *E. faecalis* VRE iz hemokultur in vseh kliničnih kužnin, po letih.



Na Sliki 2 je prikazano breme *E. faecalis* VRE, izraženo kot število bolnikov z *E. faecalis* VRE na 100.000 prebivalcev v tekočem letu v Republiki Sloveniji.

Slika 2. Breme *E. faecalis* VRE, izraženo kot število bolnikov z *E. faecalis* VRE na 100.000 prebivalcev, glede na tip kužnine.

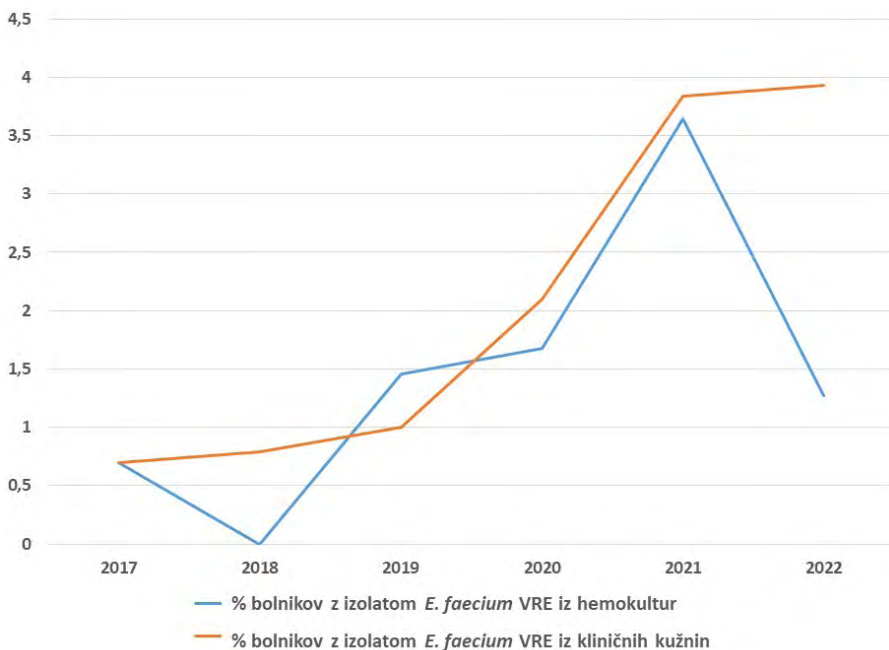


Pri analizi bremena, kjer smo upoštevali vse klinične kužnine, je bilo breme *E. faecalis* VRE najvišje v letu 2019, in sicer 0,38 bolnika z izolatom *E. faecalis* VRE na 100.000 prebivalcev, najnižje pa v letu 2017 z 0,15 bolnika na 100.000 prebivalcev. Pri analizi bremena *E. faecalis* VRE, kjer smo poleg kliničnih upoštevali še nadzorne kužnine, pa smo najvišje breme zaznali v letu 2020 (0,86 bolnika z izolatom *E. faecalis* VRE na 100.000 prebivalcev), medtem ko je bilo breme najnižje v letu 2017 z 0,15 bolnika na 100.000 prebivalcev. V triletnem obdobju pandemije covid-19 je bilo skupno breme *E. faecalis* VRE v povprečju višje (0,73 bolnika z izolatom *E. faecalis* VRE na 100.000 prebivalcev) kot v obdobju pred pojavom covid-19 (0,47 bolnika z izolatom *E. faecalis* VRE na 100.000 prebivalcev).

Spremljanje pojavnosti *E. faecium* VRE

Med letoma 2017 in 2022 smo osamili *E. faecium* iz kliničnih kužnin pri 13.311 bolnikih, od tega smo pri 979 bolnikih bakterijo osamili iz hemokultur (Preglednica 2). V šestletnem obdobju smo dokazali 298 primerov *E. faecium* VRE, kar predstavlja 2,2-odstotni delež med vsemi izolati *E. faecium*, ki smo jih osamili iz kliničnih kužnin. Kot je razvidno iz Preglednice 2 in Slike 3, je delež izolatov *E. faecium* VRE iz vseh kliničnih kužnin v drugi polovici opazovanega obdobja vztrajno naraščal in s 3,93 % dosegel vrh leta 2022. V primerjavi s pojavnostjo pred pandemijo covid-19 se je tako delež *E. faecium* VRE iz kliničnih kužnin do leta 2022 praktično početveril. Podoben trend naraščanja pojavnosti smo opazili tudi pri izolatih *E. faecium* VRE, ki smo jih osamili iz hemokultur, pri čemer vrh pojavnosti *E. faecium* VRE sega v leto 2021 (3,64 %). V letu 2022 smo ponovno opazili delež izolatov *E. faecium* VRE iz hemokultur, ki je bil primerljiv z deležem leta 2019.

Slika 3. Deleži izolatov *E. faecium* VRE iz hemokultur in vseh kliničnih kužnin, po letih.



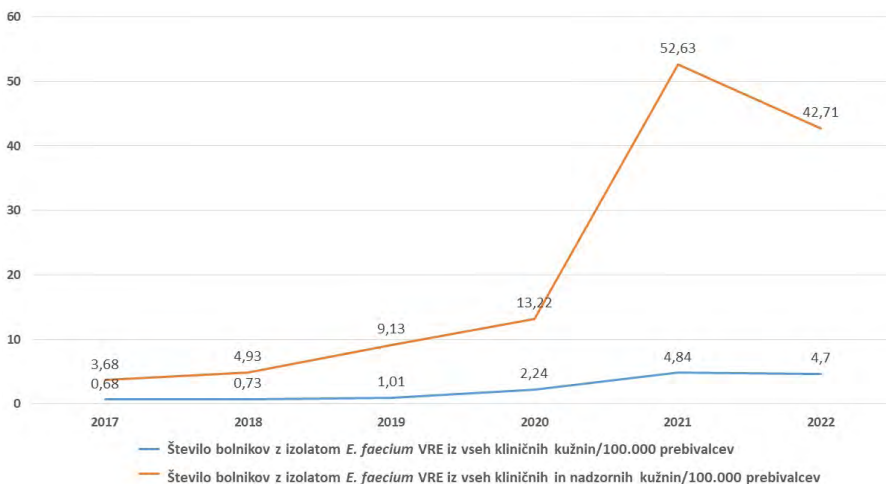
Preglednica 2. Število in delež bolnikov z izolatom *E. faecium* (ne glede na odpornost proti vankomicinu) in *E. faecium* VRE iz kliničnih kužnin, po letih.

<i>Enterococcus faecium</i>	Leto					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Št. bolnikov z <i>E. faecium</i> VRE iz HK	1	0	2	3	8	2
Št. bolnikov z <i>E. faecium</i> iz HK	150	135	137	179	220	158
Delež bolnikov z <i>E. faecium</i> VRE iz HK v %	0,7	0	1,46	1,68	3,64	1,27
Št. bolnikov z <i>E. faecium</i> VRE iz kliničnih kužnin	14	15	21	47	102	99
Št. bolnikov z <i>E. faecium</i> iz vseh kliničnih kužnin	1896	1904	2106	2233	2655	2517
Delež bolnikov z <i>E. faecium</i> VRE iz kliničnih kužnin v %	1,2	0,79	1	2,1	3,84	3,93

Št. – število, HK – hemokultura, VRE – proti vankomicinu odporni enterokoki

Breme *E. faecium* VRE, izraženo kot število bolnikov z *E. faecium* VRE na 100.000 prebivalcev v tekočem letu v Republiki Sloveniji, je prikazano na Sliki 4.

Slika 4. Breme *E. faecium* VRE, izraženo kot število bolnikov z *E. faecium* VRE na 100.000 prebivalcev, glede na tip kužnine.



Če smo pri analizi upoštevali vse klinične kužnine, je bilo breme *E. faecium* VRE najvišje v letu 2021, in sicer 4,84 na 100.000 prebivalcev, najnižje pa v letu 2018 z 0,68 na 100.000 prebivalcev. Pri analizi bremena *E. faecium* VRE, kjer smo upoštevali tako klinične kot tudi nadzorne kužnine, pa smo najvišje breme ponovno zaznali v letu 2021 (52,63 bolnika z izolatom *E. faecium* VRE na 100.000 prebivalcev), medtem ko je bilo breme najnižje v letu 2017 s 3,68 bolnika na 100.000 prebivalcev. V triletnem obdobju pandemije covid-19 je bilo skupno breme *E. faecium* VRE v povprečju pomembno višje (36,19 bolnika z izolatom *E. faecium*/100.000 prebivalcev) kot v obdobju pred pojavom covid-19 (5,91 bolnika z izolatom *E. faecium*/100.000 prebivalcev). Leta 2021 je bilo tako breme *E. faecium* VRE za skoraj 500 % višje od bremena v predpandemičnem letu 2019.

RAZPRAVA

Analiza pojavnosti VRE v Sloveniji med letoma 2017 in 2022 je pokazala pomembne razlike med izolati *E. faecalis* in *E. faecium*. Z izjemo leta 2020, ko smo zaznali le en primer bakteriemije, povzročene z *E. faecalis* VRE, so bili vsi ostali sevi *E. faecalis*, ki smo jih osamili iz hemokultur, občutljivi za vankomicin. Prav tako je bilo absolutno število bolnikov z izolati *E. faecalis* VRE iz kliničnih kužnin nizko (2–8 bolnikov/leto) in se ni izrazito povečalo v zadnjem obdobju opazovanja. Zaključimo lahko, da so v populaciji slovenskih bolnikov invazivne okužbe, ki jih povzroča *E. faecalis* VRE, redke, kar je glede na dejstvo, da *E. faecalis* tudi sicer predstavlja manjšinski delež izolatov VRE, pričakovano in v skladu s podatki iz drugih evropskih držav (6). Čeprav smo opazili trend nekoliko višjega skupnega bremena *E. faecalis* VRE v triletnem obdobju pandemije v primerjavi z obdobjem pred pojavom covid-19, pa je treba rezultate interpretirati previdno, saj smo v času največje obremenjenosti zdravstvenega sistema zaradi covid-19 v letih 2020 in 2021 zaznali celo upad bremena *E. faecalis* VRE (Slika 2).

Nasprotno pa v populaciji slovenskih bolnikov nedvoumno opazamo ponovni trend naraščanja deleža okužb z *E. faecium* VRE, saj je bilo v primerjavi z letom

2019 število bolnikov z izolatom *E. faecium* VRE iz kliničnih kužnin leta 2022 skoraj petkrat višje (Preglednica 2). Po podatkih mreže EARS-Net so se v Sloveniji invazivni izolati *E. faecium* VRE pojavili leta 2006 (6,0 %) in dosegli vrh leta 2008 (13,2 %). Uvedbi poostrenih ukrepov bolnišnične higiene, ki je vključevala aktivno iskanje koloniziranih bolnikov in omejitev predpisovanja nekaterih antibiotikov, je v naslednjih letih sledil postopen upad prevalence VRE v hemokulturah, kljub manjšim izbruhom v različnih slovenskih bolnišnicah (7). Čeprav smo prvi skok deleža bolnikov z izolatom *E. faecium* VRE iz hemokultur v proučevanem obdobju zaznali že v letu 2019, se je v času pandemije covid-19 delež več kot podvojil (z 1,46 % na 3,64 %). Spodbudni so sicer podatki za leto 2022, saj ugotavljamo ponovni upad deleža bolnikov z izolatom *E. faecium* VRE iz hemokultur, ki je primerljiv tistemu iz leta 2019. Ne glede na to, ali smo v analizi upoštevali zgolj klinične ali nadzorne in klinične kužnine, je jasno, da breme *E. faecium* VRE v zadnjem obdobju narašča.

Naša opazovanja so tako v skladu z izsledki sistematičnega pregleda literature, kjer so Abubakar in sod. (8) ugotavljali višjo pojavnost večkratno odpornih bakterij (VOB) v času pandemije covid-19, in sicer tako med po Gramu pozitivnimi kot tudi po Gramu negativnimi bakterijami. V petih raziskavah so namreč poročali o 6,8–65,1-odstotnem povečanju deleža okužb oziroma kolonizacij z VRE v času pandemije (8). Poudariti je treba, da je bil trend naraščanja deleža okužb z VRE, podobno kot v naši raziskavi, opazen že pred pojavom covid-19, saj je v Evropi delež *E. faecium* VRE narasel z 8,1 % leta 2012 na 19,0 % leta 2018. Povečanje incidence *E. faecium* VRE je bilo zaznано v vseh regijah Evrope, pri obeh spolih in v vseh starostnih skupinah, z izjemo otrok in adolescentov (9). Podobne izsledke zasledimo tudi v poročilu mreže EARS-Net, kjer ugotavljajo, da je v letih pred pojavom covid-19 delež invazivnih izolatov *E. faecium* VRE naraščal (s 15,0 % leta 2017 na 18,3 % leta 2019), nato pa leta 2020 presenetljivo upadel na 16,8 % in se leta 2021 ponovno zvišal na 17,2 % (10). Navsezadnje tudi ocena bremena okužb z VOB, ki jo je pripravil Evropski center za preprečevanje in nadzor nalezljivih bolezni (ECDC), nakazuje dramatično povečanje bremena okužb z VRE v relativno kratkem času. Med letoma 2016 in 2020 je število okužb z VRE v Evropski uniji/Evropskem gospodarskem prostoru naraslo s 47.124 na 117.866, prav tako se je zvišalo število smrti (s 1335 na 3414) in število nezmožnosti prilagojenih let (DALYs, angl. *disability-adjusted life years*, s 36.542 na 87.375) (11). Zato v tem trenutku težko dokončno opredelimo, kateri dejavnik je v največji meri prispeval k zviševanju števila primerov VRE v naši analizi. Predvidevamo, da je povišano breme VRE najverjetneje posledica kombinacije trenda naraščanja *E. faecium* VRE še iz časov pred pojavom covid-19, h kateremu so dodatno prispevale omejene možnosti za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb v času pandemije (9, 10). Čeprav naj bi ukrepi za preprečevanje okužb s SARS-CoV-2 sočasno preprečevali tudi prenos VRE, se je že kmalu izkazalo, da nekateri izmed njih dejansko predstavljajo največji problem pri preprečevanju prenosov VOB. Protokol dvojnega orokavičenja in lepljenja spodnjih rokavic na plašče oziroma kombinezone, ki ga je na začetku pandemije priporočal ECDC (12), se je dejansko izkazal kot ključna ovira, saj je onemogočal izvajanje higiene rok po principu 5 trenutkov higiene rok; ukrep je bil po navodilu Službe za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb UKC Ljubljana opuščen. Poleg tega so v literaturi kot enega izmed možnih razlogov za naraščanje pojavnosti VRE med pandemijo covid-19 navedli nekritično uporabo vankomicina v sklopu empiričnega zdravlje-

nja sekundarnih bakterijskih okužb pri bolnikih, okuženih s SARS-CoV-2 (9, 13), kar bi lahko dodatno prispevalo k zvišanju pojavnosti VRE v zadnjih letih.

Naraščanje deleža kolonizacij in okužb z VRE v zadnjih letih je še zlasti skrb vzbujajoče, saj je nedavna metaanaliza pokazala visoko, tudi do kar 70-odstotno smrtnost v primeru okužb z VRE, zlasti med ranljivejšimi skupinami, kot so hematološki in onkološki bolniki (2). Zdravljenje enterokoknih okužb je tudi sicer težavno, saj so enterokoki naravno odporni proti številnim antibiotikom, pri čemer odpornost proti vankomicinu še dodatno omeji možnosti zdravljenja (3). Posledično je zaradi visoke mortalitete, bremena za zdravstvo in omejenega nabora učinkovitih antibiotikov Svetovna zdravstvena organizacija *E. faecium* VRE umestila na prednostni seznam proti antibiotikom odpornih bakterij (prioritetna stopnja 2: visoka), za katere je treba prednostno namenjati sredstva za raziskave in razvoj novih antibiotikov z učinkovanjem proti VOB (14).

ZAKLJUČEK

V Sloveniji se je pojavnost VRE med letoma 2017 in 2022 med izolati *E. faecalis* in *E. faecium* bistveno razlikovala. Pandemija covid-19 je negativno vplivala na breme *E. faecium* VRE v populaciji slovenskih bolnikov.

LITERATURA

1. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13(47):19046.
2. Eichel VM, Last K, Brühwasser C, et al. Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2023;141:119–28.
3. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):686–707.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2023 [cited 2023 Nov 1]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>.
5. Statistični urad Republike Slovenije. Prebivalstvo. 2023 [cited 2023 Nov 1]. Dostopno na: <https://www.stat.si/statweb>.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. 2023 [cited 2023 Oct 28]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>.
7. Triglav T, Pirš M, Tomažič J, et al. Izbruha proti vankomicinu odpornega *Enterococcus faecium* v letu 2012. *Med Razgl.* 2013;52(S 6):223–32.
8. Abubakar U, Al-Anazi M, Alanazi Z, et al. Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review. *J Infect Public Health.* 2023;16(3):320–31.
9. Ayobami O, Willrich N, Reuss A, et al. The ongoing challenge of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in Europe: an epidemiological analysis of bloodstream infections. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1180–93.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. LU: Publications Office; 2022 [cited 2023 Nov 9]. Dostopno na: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/73460>.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Safe use of personal protective equipment in the treatment of infectious diseases of high consequence. Stockholm: ECDC; 2014.
13. Langford BJ, Leung V, Lo J, et al. Antibiotic prescribing guideline recommendations in COVID-19: a systematic survey. *eClinicalMedicine.* 2023;65:102257.
14. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318–327.

Mateja Pirš,¹ Veronika Križan Hergouth,¹ Helena Ribič,² Samo Jeverica,³
Anamarija Juriševič Dodič,⁴ Ingrid Berce,⁵ Iztok Štrumbelj,⁶ Daša Kavka,⁷
Maja Bombek Ihan,⁸ Tjaša Žohar Čretnik,⁷ Viktorija Tomič,⁹
Tanja Stojoska Shurbanovska,¹⁰ Irena Piltaver Vajdec,¹¹ Nataša Švent Kučina,¹
Polona Maver Vodičar,¹ Katja Seme,¹ Ivana Velimirovič,¹ Barbara Zdolšek⁷

Pojavnost *Klebsiella pneumoniae*, ki izloča encime ESBL, v Sloveniji v letih 2017–2022

Incidence of ESBL-producing Klebsiella pneumoniae in Slovenia, 2017–2022

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: betalaktamaze razširjenega spektra, ESBL, *Klebsiella pneumoniae*

Izhodišča: *Klebsiella pneumoniae* je ena izmed najpomembnejših bolnišničnih bakterij, ki kolonizira hospitalizirane bolnike in povzroča predvsem okužbe, povezane z zdravstvom. Lahko se naglo širi med koloniziranimi in/ali okuženimi bolniki, in sicer prek rok zdravstvenih delavcev ali kontaminiranega bolnišničnega okolja; okužbe so redkejše v domačem okolju, kjer pa je verjetnost, da se srečamo s hiper- virulentnimi različicami, večja. Izolati *K. pneumoniae* ESBL imajo pogosto pridruženo odpornost proti fluorokinolonom in aminoglikozidom, zato se za zdravljenje okužb (z izjemo nezapletenih okužb sečil) uporabljajo karbapenemi, kar prispeva k ustvarjanju ugodnega okolja za širjenje proti karbapenemom odpornih po Gramu negativnih bacilov.

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

² Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

³ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

⁴ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Vojkovo nabrežje 10, 6000 Koper

⁵ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Nova Gorica, Vipavska cesta 13, 5000 Nova Gorica

⁶ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

⁷ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

⁸ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

⁹ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

¹⁰ Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13A, 5290 Šempeter pri Gorici

¹¹ Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

Korespondenca: mateja.pirs@mf.uni-lj.si

Metode: Iz laboratorijskih informacijskih sistemov mikrobioloških laboratorijev vseh slovenskih regij smo zbrali podatke o številu bolnikov z izolati *K. pneumoniae* in *K. pneumoniae* ESBL, osamljenimi iz kliničnih in nadzornih kužnin med letoma 2017 in 2022.

Rezultati: Analiza pojavnosti *K. pneumoniae* ESBL je pokazala naraščanje števila bolnikov z izolatom *K. pneumoniae* iz kliničnih kužnin, v drugem triletju je bilo število za deset odstotkov višje kot v prvem. Analiza pojavnosti *K. pneumoniae* iz krvi je pokazala povečevanje števila bolnikov zlasti v letih 2021 in 2022, v drugem triletju je bilo število za deset odstotkov višje kot v prvem. Pri več kot polovici bolnikov (56,4 %) smo izolate *K. pneumoniae* ESBL odkrili samo iz nadzornih kužnin. Analiza bremena skupnega števila bolnikov s *K. pneumoniae* ESBL iz kliničnih in nadzornih kužnin je pokazala, da je bilo breme največje leta 2022 z 88,8/100.000 prebivalcev. Med bolniki z izolati *K. pneumoniae* ESBL iz kliničnih in nadzornih kužnin jih je v povprečju 3,7 % imelo izolat iz krvi.

Zaključki: V letih 2017–2022 smo opažali precejšnja nihanja v pojavnosti *K. pneumoniae* ESBL iz kliničnih kužnin, najbolj izrazito je bilo povečanje bremena skupnega števila bolnikov s *K. pneumoniae* ESBL.

ABSTRACT

KEY WORDS: extended spectrum betalactamase, ESBL, *Klebsiella pneumoniae*

Background: *K. pneumoniae* is one of the most important nosocomial bacteria that colonize hospitalized patients and cause healthcare-associated infections. It can spread rapidly between colonized and/or infected patients, via the hands of healthcare workers or contaminated hospital environments. Community-acquired infections are less common; however, there is an increased likelihood of infection with hypervirulent variants. *K. pneumoniae* ESBL isolates often exhibit concurrent resistance to fluoroquinolones and aminoglycosides, consequently carbapenem is often used to treat infections (with the exception of uncomplicated urinary tract infections), creating a favourable environment for the spread of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli.

Methods: Data on the number of patients with *Klebsiella pneumoniae* isolates were collected from laboratory information systems from microbiology laboratories in all Slovenian regions, isolated from clinical and surveillance samples between 2017 and 2022.

Results: The analysis of the incidence of *K. pneumoniae* ESBL showed an increase in the number of patients with *K. pneumoniae* isolates from clinical samples; in the second three-year period the number was 10 % higher than in the first three-year period. The analysis of the incidence of *K. pneumoniae* from blood showed an increase in the number of patients particularly in 2021 and 2022, in the second three-year period the number was 10 % higher than in the first. More than half of the patients (56.4 %) with *K. pneumoniae* ESBL were detected from surveillance samples only. When analysing the burden of the total number of patients with *K. pneumoniae* ESBL from clinical and control cases, we reached the highest burden in 2022 with 88.8/100,000 inhabitants. Among patients with *K. pneumoniae* ESBL isolates from clinical and control cases, an average of 3.7 % had an isolate from blood.

Conclusions: We observed significant fluctuations in the incidence of *K. pneumoniae* ESBL from clinical samples between 2017 – 2022, the most pronounced

was the increase in the overall burden of patients with *K. pneumoniae* ESBL isolates from clinical and surveillance samples.

UVOD

Klebsiella pneumoniae je ena izmed bolnišničnih bakterij, ki lahko kolonizira hospitalizirane bolnike in povzroča predvsem okužbe, povezane z zdravstvom (OPZ). Najpogosteje jo najdemo v prebavilih, na koži, v ustno-žrelnem predelu in zgornjih dihalih. Kolonizacija je pogostejša pri dalj časa hospitaliziranih bolnikih in pri bolnikih na antibiotičnem zdravljenju (1, 2). Povzroča predvsem okužbe sečil, spodnjih dihal, krvi in okužbe v trebušni votlini. Podobno kot pri bakteriemiji z bakterijsko vrsto *Escherichia coli* tudi pri *K. pneumoniae* opažamo sezonska nihanja s pogostejšimi okužbami v toplih, vlažnih mesecih (3). Bakteriemije s *K. pneumoniae* običajno spadajo med OPZ, pogosteje jih zaznajo v enotah intenzivnega zdravljenja, pri bolnikih z osnovnimi boleznimi in imunsko oslabljenih bolnikih. Za *K. pneumoniae* je značilno, da se lahko naglo širi med koloniziranimi in/ali okuženimi bolniki, in sicer prek rok zdravstvenih delavcev ali kontaminiranega bolnišničnega okolja, in lahko povzroča bolnišnične izbruhe (1, 2). Okužbe so redkejšje v domačem okolju, kjer pa je verjetnost, da se srečamo s hipervirulentnimi različicami, večja (4). V drugi polovici osemdesetih in v devetdesetih letih prejšnjega stoletja so se začela pojavljati prva poročila o okužbah s hipervirulentnimi sevi *K. pneumoniae* iz azijsko-pacifiškega obroča (Tajvan, Koreja, Vietnam, Japonska), okužbe so bile pogoste v domačem okolju tudi pri osebah brez pridruženih bolezni (5). Pri okužbah s hipervirulentnimi sevi *K. pneumoniae* pogosteje pride do metastatskega širjenja okužbe podobno kot pri *Staphylococcus aureus*, kar sicer za okužbe z enterobakterijami pri bolnikih, ki niso imunsko oslabljeni, ni tipično; pogostejši so jetrni abscesi kljub odsotnosti jetrnih bolezni in druge redkejšje okužbe, npr. endoftalmitis in meningitis. Okužbe s hipervirulentnimi sevi *K. pneumoniae* še vedno prevladujejo v azijsko-pacifiškem obroču, vendar o njih poročajo tudi iz drugih predelov sveta (4, 6). Sprva je bil eden od fenotipskih kazalcev hipervirulentnih sevov *K. pneumoniae* pozitiven t. i. test nitke (angl. *string test*), zato je bila ta različica *K. pneumoniae* opisovana tudi kot čezmerno sluzno viskozna (angl. *hypermucoviscous*) *K. pneumoniae*, vendar se je izkazalo, da imajo lahko pozitiven test tudi klasične *K. pneumoniae* oziroma da nimajo vse hipervirulentne različice pozitivnega testa (4). Hipervirulentni fenotip je posledica kombinacije več genetskih dejavnikov na velikih virulentnih plazmidih, verjetno tudi na konjugativnih integrativnih elementih (angl. *integrative conjugal elements*). Med pomembnimi virulentnimi dejavniki so npr. povečana produkcija kapsule in aerobaktina. Za napoved hipervirulentnega fenotipa na podlagi genotipa so razvili programsko orodje Kleborat, ki poda stopnjo virulentnosti (angl. *virulence score*) (7, 8). Najpogosteje spadajo hipervirulentni sevi *K. pneumoniae* v klonalne skupine 23, 65 in 86 (7).

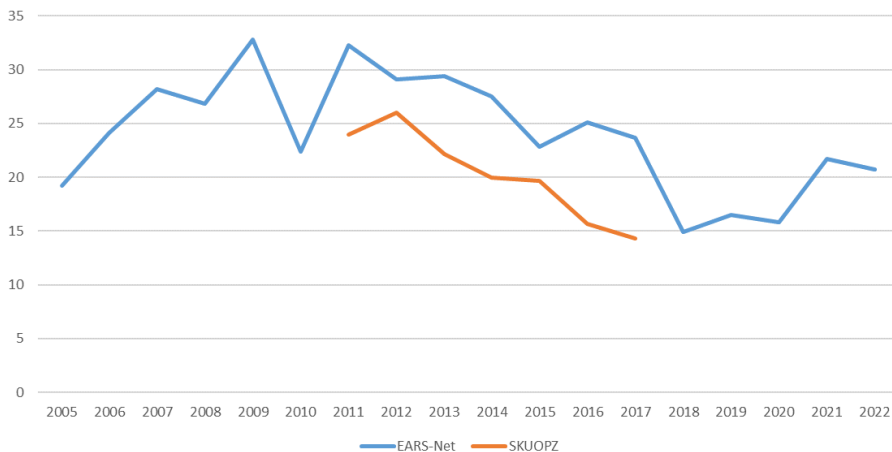
V zahodnem svetu se običajno srečujemo s »klasično« *K. pneumoniae*, in zlasti v bolnišnicah z njeno večkratno odporno različico (VOB) (angl. *multi-drug resistant*, MDR). Različice VOB *K. pneumoniae* najpogosteje najdemo v bolnišničnem okolju. Manjši del odpornosti pri njih je sicer lahko posledica kromosomskih mutacij (npr. odpornost proti kolistinu), večji del pa je posledica prenosa mobilnih genetskih elementov. K uspešnemu širjenju VOB *K. pneumoniae* je največ prispevala pridobitev mobilnih genetskih elementov z zapisi za betalaktamaze, zlasti encime ESBL v prvi polovici osemdesetih let prejšnjega stoletja. V začetni fazi je šlo predvsem za

mutacije širokospektralnih encimov iz družin TEM in SHV, ki so vodile v nastanek različic z razširjenim spektrom delovanja – ESBL. Konec osemdesetih let prejšnjega stoletja so se pojavili encimi CTX-M, ki so dramatično spremenili razvoj ESBL pri enterobakterijah. Od sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja so se začele pojavljati karbapenemaze kot betalaktamaze z najširšim spektrom delovanja (7, 9). Pri VOB *K. pneumoniae* se poleg odpornosti proti različnim betalaktamskim antibiotikom pogosto srečujemo tudi z odpornostjo proti drugim antibiotikom, predvsem fluorokinolonom in aminoglikozidom. VOB *K. pneumoniae* najpogosteje spadajo v klonalne skupine 258, 147 in 101 (7).

Ker so genetski dejavniki, ki vodijo v hipervirulentni fenotip in VOB-fenotip, zapisani na mobilnih genetskih elementih, se seveda lahko srečamo tudi s hipervirulentnim VOB-sevom *K. pneumoniae*. O tovrstnih sevih poročajo predvsem iz Azije, največ iz Kitajske (10). Hipervirulentni VOB-sevi *K. pneumoniae* se lahko razvijejo na tri načine: hipervirulentni sev *K. pneumoniae* pridobi VOB-genetske elemente, VOB-sev *K. pneumoniae* pridobi hipervirulentne plazmide, lahko pa nastanejo hibridni plazmidi z virulentnimi in rezistenčnimi determinantami (7).

S *K. pneumoniae* ESBL se v Sloveniji srečujemo že desetletja, v starejši regionalni študiji so opazili predvsem encime iz družine SHV, nekaj let pozneje je nacionalna študija pokazala široko razširjenost encimov CTX-M, ki so jih odkrili pri približno tretjini analiziranih sevov (11, 12). V Sloveniji pojavljanje *K. pneumoniae* ESBL sistematično spremljamo v sklopu evropske mreže za nadzor odpornosti proti antibiotikom (angl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net*) Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European center for disease prevention and control, ECDC*), kjer se zbirajo podatki o občutljivosti invazivnih izolatov 8 bakterijskih vrst od leta 2005 (13). Leta 2011 smo pri Slovenski komisiji za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) začeli zbirati podatke o občutljivosti izolatov iz kliničnih kužnin (Slika 1).

Slika 1. Delež odpornosti proti tretji generaciji cefalosporinov pri *K. pneumoniae* – EARS-Net kaže podatke za prve invazivne izolate, SKUOPZ pa podatke za prve izolate iz vseh kliničnih kužnin.



V prispevku smo želeli prikazati letno gibanje števila izolatov *K. pneumoniae* ESBL v Sloveniji v obdobju 2017–2022 oziroma v obdobju pred pandemijo covid-19 in med njo.

METODE

V raziskavi smo iz laboratorijskega informacijskega sistema MBL (SRC Infonet, Naklo) zbrali podatke o številu bolnikov z izolati *K. pneumoniae*, osamljenimi iz vzorcev, poslanih v mikrobiološke laboratorije v vseh slovenskih regijah (Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani /IMI/, regijski oddelki za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano /NLZOH/, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec in Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica) v obdobju od 1. 1. 2017 do 31. 12. 2022. Podatke smo zbrali anonimno po posameznih laboratorijih za vsako koledarsko leto posebej. Zaradi anonimnega zbiranja ni bilo mogoče izločiti morebitnih dvojnikov v primerih, ko je bil bolnik v istem koledarskem letu obravnavan v več regijah ali če so bolnikovi vzorci prispeli v dva različna mikrobiološka laboratorija v isti regiji.

Analizirali smo število bolnikov z izolatom *K. pneumoniae* iz kliničnih kužnin in ločeno število bolnikov z izolatom *K. pneumoniae* iz hemokultur. Pri številu bolnikov z izolatom *K. pneumoniae* (ne glede na odpornost proti antibiotikom) smo upoštevali en izolat *K. pneumoniae* na bolnika v koledarskem letu v imenovani populaciji. Kot *K. pneumoniae* ESBL smo šteli en izolat na bolnika v koledarskem letu z opredeljeno odpornostjo (ESBL) med vsemi izolati preučevane bakterijske vrste. Število izolatov *K. pneumoniae* ESBL smo (glede na izvor vzorca) določali v treh populacijah izolatov: 1) število bolnikov z izolatom *K. pneumoniae* ESBL iz kliničnih kužnin; 2) število bolnikov z izolatom *K. pneumoniae* ESBL iz hemokultur; 3) število bolnikov z izolatom *K. pneumoniae* ESBL iz kliničnih in nadzornih kužnin.

Tak način se razlikuje od klasičnih analiz kumulativnih antibiogramov, kjer se upoštevajo samo prvi izolati na bolnika. Omogočil nam je, da smo upoštevali vse bolnike z izolatom *K. pneumoniae* ESBL, tudi v primerih, ko je imel bolnik najprej dobro občutljiv izolat (npr. če je bolnik imel januarja izolat *K. pneumoniae*, septembra pa izolat *K. pneumoniae* ESBL, bi pri analizi primoizolatov izolat *K. pneumoniae* ESBL zanemarili, če pa analiziramo pojavljanje VOB-različic, zajamemo izolat *K. pneumoniae* ESBL). Za namen opredelitve bremena *K. pneumoniae* ESBL smo podatke o številu izolatov *K. pneumoniae* ESBL iz analiziranih skupin izrazili na 100.000 prebivalcev v tekočem letu v Republiki Sloveniji (14).

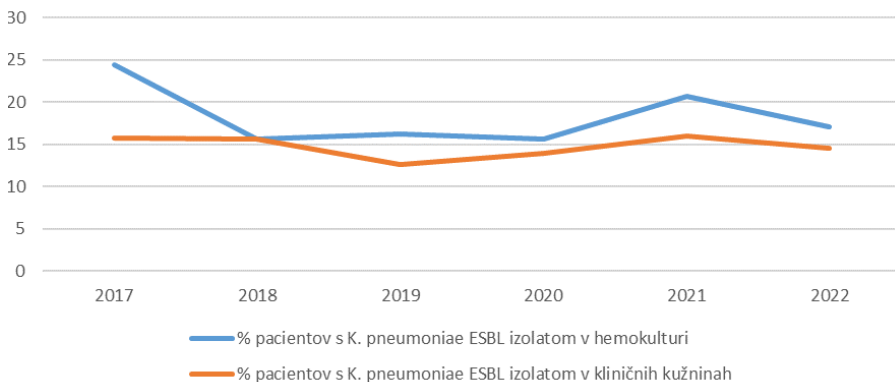
REZULTATI

Med letoma 2017 in 2022 smo osamili *K. pneumoniae* iz kliničnih kužnin pri 27.659 bolnikih, od tega smo pri 1854 bolnikih bakterijo osamili iz hemokultur (Preglednica 1). V tem obdobju smo osamili skupno 4086 primerov *K. pneumoniae* ESBL iz kliničnih kužnin, od tega je 341 bolnikov imelo izolat *K. pneumoniae* ESBL iz krvi. Delež izolatov *K. pneumoniae* ESBL iz kliničnih kužnin je leta 2017 znašal 15,8 %, se v letu 2019 prehodno zmanjšal na 12,6 % in nato dosegel vrh v letu 2021 s 16,0 % (Preglednica 1, Slika 2).

Preglednica 1. Število bolnikov z izolati *K. pneumoniae* ESBL iz kliničnih in nadzornih kužnin v obdobju 2017–2022.

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Klinične kužnine						
Število bolnikov z izolatom <i>K. pneumoniae</i> v hemokulturah	303	277	294	281	343	356
Število in delež bolnikov z izolatom <i>K. pneumoniae</i> ESBL v hemokulturah	74 (24,4 %)	43 (15,5 %)	48 (16,3 %)	44 (15,7 %)	71 (20,7 %)	61 (17,1 %)
Število bolnikov z izolatom <i>K. pneumoniae</i> v vseh kliničnih kužninah	4458	4412	4544	4088	4893	5264
Število in delež bolnikov z izolatom <i>K. pneumoniae</i> ESBL v kliničnih kužninah	703 (15,8 %)	688 (15,6 %)	574 (12,6 %)	572 (14,0 %)	784 (16,0 %)	765 (14,5 %)
Klinične in nadzorne kužnine						
Število bolnikov z izolatom <i>K. pneumoniae</i> ESBL v kliničnih in nadzornih kužninah	1452	1754	1303	1248	1741	1871

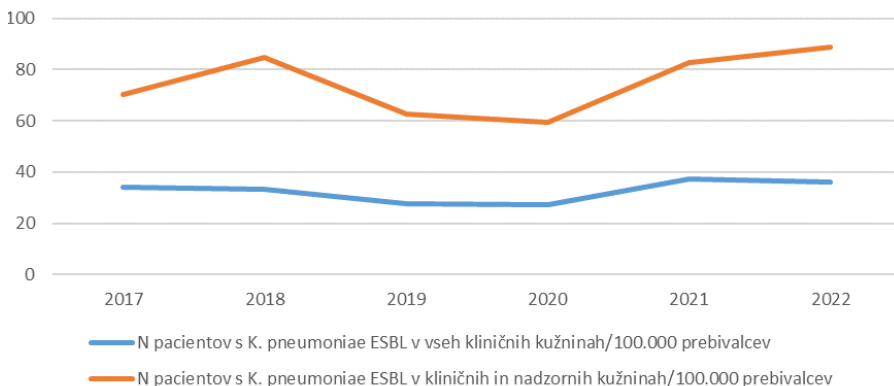
Slika 2. Deleži izolatov *K. pneumoniae* ESBL iz hemokultur in vseh kliničnih kužnin v obdobju 2017– 2022.



Dobro polovico izolatov *K. pneumoniae* ESBL smo odkrili v nadzornih kužninah (56,4 %), skupno smo v kliničnih in nadzornih kužninah *K. pneumoniae* ESBL odkrili pri 9369 bolnikih, večje dinamike v pojavnosti nismo opazili (Preglednica 1).

Breme, ki ga predstavljajo izolati *K. pneumoniae* ESBL v kliničnih kužninah, izraženo kot število bolnikov, je leta znašalo 2017 34,0/100.000 prebivalcev, v drugem triletju smo opazili nihanja s prehodnim zmanjšanjem v letu 2020 (27,3/100.000 prebivalcev), vrh je doseglo leta 2021 (37,2/100.000 prebivalcev) in se zmanjšalo na 36,3/100.000 bolnikov v 2022. Podobno nihanje smo opazili tudi pri skupnem bremenu izolatov *K. pneumoniae* ESBL v kliničnih in nadzornih kužninah, prvi vrh je bil dosežen leta 2018 s 84,9/100.000 prebivalcev, sledil je upad na 59,5/100.000 prebivalcev in naraščanje do 88,8/100.000 prebivalcev v 2022 (Slika 3).

Slika 3. Breme izolatov *K. pneumoniae* ESBL, izraženo kot število bolnikov z izolati *K. pneumoniae* ESBL na 100.000 prebivalcev v tekočem letu v Republiki Sloveniji v obdobju 2017–2022.



RAZPRAVA

Analiza pojavnosti izolatov *K. pneumoniae* ESBL je pokazala naraščanje števila bolnikov z izolatom *K. pneumoniae* iz kliničnih kužnin, v drugem triletju je bilo število za 10 % višje kot v prvem. Delež izolatov *K. pneumoniae* ESBL se je s 15,8 % v letu 2017 prehodno znižal leta 2019, in sicer na 12,6 %, ter znova naraščal v drugem triletju, vrh je dosegel leta 2021 s 16,0 %, leta 2022 pa upadel na 14,5 %. Podobno nihanje smo opazili pri analizi bremena izolatov *K. pneumoniae* ESBL iz vseh kliničnih kužnin, kjer se je breme izolatov *K. pneumoniae* ESBL na 100.000 prebivalcev znižalo s 34,0/100.000 prebivalcev v letu 2017 na 27,3/100.000 prebivalcev v letu 2020, doseglo vrh leta 2021 (37,2/100.000 prebivalcev), leta 2022 pa se je ponovno nekoliko znižalo, vendar ostalo višje (36,3/100.000 prebivalcev) kot leta 2017. Analiza pojavnosti izolatov *K. pneumoniae* iz krvi je pokazala povečevanje števila bolnikov zlasti v letih 2021 in 2022, v drugem triletju je bilo število za deset odstotkov višje kot v prvem. Večja nihanja smo opazili pri izolatih *K. pneumoniae* ESBL iz krvi, kjer smo največji delež izolatov *K. pneumoniae* ESBL opazili leta 2017, in sicer pri 24,4 % bolnikov; v naslednjih treh letih je znašal povprečni delež 15,8 %, pomembna rast pa je sledila leta 2021, ko je delež izolatov *K. pneumoniae* ESBL iz krvi dosegel 20,7 %. Leta 2022 se je delež ponovno znižal na 17,1 %. Med bolniki z izolati *K. pneumoniae* ESBL iz kliničnih kužnin jih je v povprečju 8,3 % imelo izolat iz krvi.

Več kot polovico bolnikov (56,4 %) z izolati *K. pneumoniae* ESBL smo odkrili samo iz nadzornih kužnin. Skupno število bolnikov z izolati *K. pneumoniae* ESBL je naraslo leta 2018, naraščanje je bilo posledica večjega števila bolnikov z izolati iz nadzornih kužnin, v letu 2019 in 2020 smo opazili prehodni upad števila in ponovno rast v letih 2021 in 2022, kar je bilo znova vezano na večje število bolnikov z izolati iz nadzornih kužnin. Podoben trend smo opazili pri analizi bremena skupnega števila bolnikov s *K. pneumoniae* ESBL iz kliničnih in nadzornih kužnin, najvišje je bilo breme leta 2022 z 88,8/100.000 prebivalcev. Med bolniki z izolati *K. pneumoniae* ESBL iz kliničnih in nadzornih kužnin jih je v povprečju 3,7 % imelo izolat iz krvi.

Posamezne študije nakazujejo večjo verjetnost okužbe ob kolonizaciji s *K. pneumoniae* ESBL kot pri *E. coli* ESBL (15, 16). Kolonizacija s *K. pneumoniae* ESBL je sicer povezana z večjim tveganjem za prenos med bolniki in OPZ, s težjim potekom okužbe, z daljšo hospitalizacijo in večjo smrtnostjo v primerjavi s kolonizacijo z *E. coli* ESBL (15). Analiza Svetovne zdravstvene organizacije je pokazala, da je pri bolnikih z okužbo, ki jo povzroča *K. pneumoniae*, odporna proti tretji generaciji cefalosporinov (večinoma gre za *K. pneumoniae* ESBL), višja splošna smrtnost (RR 1,35, 95 % CI: 1,14 to 1,61, $p = 0,0007$), smrtnost, povezana s *K. pneumoniae* (angl. *bacterium-attributable mortality*), in smrtnost v 30 dneh (RR 1,45, 95 % CI: 1,07 to 1,95, $p = 0,02$). Trajanje hospitalizacije v tej analizi ni bilo statistično značilno podaljšano, opažali pa so večje tveganje za sprejem v enoto intenzivnega zdravljenja (RR 1,39, 95 % CI: 1,08 to 1,80, $p = 0,01$) (17).

Pandemija covid-19 je predstavljala hudo obremenitev za zdravstvene sisteme po vsem svetu; zaznamovalo jo je pomanjkanje zdravstvenih delavcev, pomanjkanje posteljnih kapacitet za bolnike s covidom-19 in pomanjkanje osebne varovalne opreme predvsem v začetnem obdobju pandemije. Spremenjene razmere v bolnišnicah, spreminjajoča se priporočila glede ukrepov za preprečevanje okužb in spremenjena poraba antibiotikov so še dodatno vplivali na širjenje VOB-bakterij (18–21). V začetni fazi pandemije, ko je bilo bolnikov s covidom-19 relativno malo, spremenjene razmere v bolnišnicah še niso bistveno vplivale na prenos, stanje pa se je poslabšalo v nadaljevanju pandemije z velikim številom bolnikov s covidom-19 in posledično vse večjo obremenjenostjo bolnišnic. V začetnem obdobju pandemije so bili vloženi veliki napor v preprečevanje bolnišničnih prenosov okužb s SARS-CoV-2, vendar se je izkazalo, da so nekateri izmed prvih priporočenih ukrepov pomembno prispevali k širjenju VOB. Za posebej škodljiva sta se izkazala protokola dvojnega orokavičenja in lepljenja spodnjih rokavic na zaščitne plašče oziroma kombinezone v skladu s takrat veljavnimi priporočili ECDC (22). Vpliv pandemije na pojavnost VOB-bakterij je težko oceniti, objavljene so bile številne študije, rezultati pa so si pogosto nasprotujoči, vendar o pomembnih spremembah v pojavnosti okužb s *K. pneumoniae* ESBL večinoma niso poročali (23–25).

Pri okužbah z izolati *K. pneumoniae* ESBL ni problem v pomanjkanju učinkovitih antibiotikov za zdravljenje okužbe, ampak v potencialno zakasneli aplikaciji učinkovitega antibiotika in uporabi drugih še učinkovitih širokospektralnih antibiotikov. Izolati *K. pneumoniae* ESBL imajo pogosto pridruženo odpornost proti fluorokinolonom in aminoglikozidom, zato se za zdravljenje okužb (z izjemo nezapletenih okužb sečil) pogosto uporabljajo karbapenemi (26). Naraščanje bremena izolatov *K. pneumoniae* ESBL v Sloveniji je neugodno, saj povečana poraba karbapenemov prispeva k pojavljanju in ugodnemu okolju za širjenje proti karbapenemom odpornih po Gramu negativnih bacilov.

LITERATURA

1. Carroll K, Pfaller M, Landry M, McAdam A, Patel R, Richter S, et al., editors. Manual of Clinical Microbiology. 12th ed. ASM Press; 2019.
2. Gorrie CL, Mirčeta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA, et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients. Clin Infect Dis. 2017;65(2):208–15.
3. Anderson DJ, Richet H, Chen LF, Spelman DW, Hung Y, Huang AT, et al. Seasonal Variation in *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection on 4 Continents. J Infect Dis. 2008 Mar;197(5):752–6.
4. Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Rev. 2019;32(3).

-
5. Liu YC, Cheng DL, Lin CL. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. Arch Intern Med. 1986;146(10):1913–6.
 6. Shon AS, Bajwa RPS, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: A new and dangerous breed. Virulence. 2013;4(2):107–18.
 7. Arcari G, Carattoli A. Global spread and evolutionary convergence of multidrug-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* high-risk clones. Pathog Glob Health. 2023;117(4):328–41.
 8. Lam MMC, Wick RR, Watts SC, Cerdeira LT, Wyres KL, Holt KE. A genomic surveillance framework and genotyping tool for *Klebsiella pneumoniae* and its related species complex. Nat Commun. 2021;12(1):4188.
 9. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. 2008.
 10. Tang M, Kong X, Hao J, Liu J. Epidemiological characteristics and formation mechanisms of multidrug-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Front Microbiol. 2020;11:581543.
 11. Jutersek B, Baraniak A, Zohar-Cretnik T, Storman A, Sadowy E, Gniadkowski M. Complex endemic situation regarding extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Slovenia. Microb Drug Resist Larchmt N. 2003;9 Suppl 1:S25–33.
 12. Meško Meglič K, Koren S, Palepou MFI, Karisik E, Livermore DM, Pike R, et al. Nationwide survey of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases among *Klebsiella pneumoniae* isolates in Slovenian hospitals. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(1):287–91.
 13. European Centre for Disease Prevention and Control Surveillance Atlas of Infectious Diseases; 2023 [cited 2023 Oct 10]. Dostopno na: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
 14. Statistični urad Republike Slovenije; 2023 [cited 2023 Aug 20]. Dostopno na: <https://www.stat.si/statweb>.
 15. Denkel LA, Maechler F, Schwab F, Kola A, Weber A, Gastmeier P, et al. Infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriales after rectal colonization with ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Infect. 2020;26(8):1046–51.
 16. Razazi K, Mekontso Dessap A, Carteaux G, Jansen C, Decousser JW, De Prost N, et al. Frequency, associated factors and outcome of multi-drug-resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. Ann Intensive Care. 2017;7(1):61.
 17. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2023 Sept 13]. Dostopno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.
 18. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for health system contingency planning during widespread transmission of SARS-CoV-2 with high impact on healthcare. 2020.
 19. Garcia Godoy LR, Jones AE, Anderson TN, Fisher CL, Seeley KML, Beeson EA, et al. Facial protection for healthcare workers during pandemics: a scoping review. BMJ Glob Health. 2020;5(5):e002553.
 20. Monnet DL, Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? Eurosurveillance; 2020;25(45).
 21. WHO. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020.
 22. European Centre for Disease Prevention and Control. Safe use of personal protective equipment in the treatment of infectious diseases of high consequence: a tutorial for healthcare settings: Version 2: 2 December 2014. LU: Publications Office; 2014 [cited 2023 Oct 13]. Dostopno na: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/339505>.
 23. Abubakar U, Al-Anazi M, Alanazi Z, Rodríguez-Baño J. Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review. J Infect Public Health. 2023;16(3):320–31.
 24. CDC. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. CDC. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases; 2022 [cited 2023 May 24]. Dostopno na: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/117915>.
 25. Langford BJ, Soucy JPR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2023;29(3):302–9.
 26. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacteriales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacteriales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR- *P. aeruginosa*). Clin Infect Dis. 2022;75(2):187–212.
-

Mateja Pirš,¹ Urška Kramar,² Helena Ribič,³ Daša Kavka,⁴ Katja Seme,¹ Ivana Velimirovič,¹ Veronika Križan Hergouth,¹ Nataša Švent Kučina,¹ Polona Maver Vodičar,¹ Barbara Zdolšek,⁴ Maja Bombek Ihan,² Tjaša Žohar Čretnik,⁴ Ingrid Berce,⁵ Samo Jeverica,⁶ Anamarija Juriševič Dodič,⁷ Viktorija Tomič,⁸ Tanja Stojoska,⁹ Irena Piltaver,¹⁰ Iztok Štrumbelj¹¹

Pojavnost enterobakterij, ki izločajo karbapenemaze, v Sloveniji med letoma 2017 in 2022

Incidence of carbapenemase-producing enterobacteria in Slovenia, 2017–2022

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: enterobakterije, ki so odporne proti karbapenemom – CRE; enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze – CPE; CRE-CPE: oboje, CRE in CPE; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Enterobacter* spp.; *Citrobacter* spp.

Izhodišča: Naraščanje števila okužb s proti karbapenemom odpornimi enterobakterijami, ki izločajo karbapenemaze (CRE-CPE), oziroma z enterobakterijami, ki izločajo karbapenemaze (CPE), je resen javnozdravstveni izziv. Zdravljenje je težavno, saj so izolati odporni proti vsem ali večini betalaktamov, specifične kombinacije zaviralcev karbapenemaz z betalaktami so na voljo le za nekatere serinske karbapenemaze, specifičnih zaviralcev metalobetalaktamaz še ni v klinični rabi. Pogosto so ti izolati odporni tudi proti drugim antibiotičnim razredom, kar resno otežuje zdravljenje.

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

² Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

³ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

⁴ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

⁵ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Nova Gorica, Vipavska cesta 13, 5000 Nova Gorica

⁶ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

⁷ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Vojkovo nabrežje 10, 6000 Koper

⁸ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

⁹ Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13A, 5290 Šempeter pri Gorici

¹⁰ Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

¹¹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota
Korespondenca: mateja.pirs@mf.uni-lj.si

Metode: Iz laboratorijskih informacijskih sistemov mikrobioloških laboratorijev iz vseh slovenskih regij smo zbrali podatke o številu pacientov z izolati CRE-CPE/CPE, osamljenimi iz kliničnih in nadzornih kužnin med letoma 2017 in 2022.

Rezultati: Analiza pojavnosti CRE-CPE/CPE je pokazala pomembne razlike v pojavnosti med enterobakterijami in pomembno naraščanje CRE-CPE/CPE v zadnjih šestih letih. V kliničnih kužninah smo med CRE-CPE/CPE najpogosteje našli izolate vrste *Klebsiella pneumoniae* (166 pacientov), sledile so vrste rodov *Citrobacter* (58 pacientov), *Enterobacter* (45 pacientov) in izolati vrste *Escherichia coli* (31 pacientov). Delež *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE in *E. coli* – CRE-CPE/CPE je ves čas naraščal (število izolatov je bilo v letu 2022 6- oziroma 5,5-krat višje kot v letu 2017). Breme CRE-CPE/CPE iz kliničnih kužnin je naraslo z 0,3/100.000 prebivalcev v letu 2017 na 1,1/100.000 prebivalcev v letu 2022. Bistveno večje število pacientov z izolati CRE-CPE/CPE (povprečno 69,7 %) smo odkrili samo iz nadzornih kužnin. Skupno breme CRE-CPE/CPE iz kliničnih in nadzornih kužnin se je povečalo z 0,6/100.000 prebivalcev v letu 2017 na 3,4/100.000 prebivalcev v letu 2022, z najvišjim deležem pri *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE, in sicer 7/100.000 prebivalcev.

Zaključki: V letih 2017–2022 se je nekajkrat povečalo število pacientov s CRE-CPE/CPE. Ustrezna mikrobiološka diagnostika, smotrna raba antibiotikov in regionalni ukrepi bolnišnične higiene brez nacionalnega sistema ne zadostujejo. Kritično je redno spremljanje trendov odpornosti, sledenje bolnikom, ki so kolonizirani ali okuženi s CRE-CPE/CPE, tako v bolnišničnem kot tudi v domačem okolju, ter izvajanje ustreznih lokalnih in nacionalnih ukrepov, ki se morajo nenehno prilagajati novim epidemiološkim okoliščinam.

ABSTRACT

KEYWORDS: Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* – CRE; Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* – CPE; CRE-CPE: both, CRE and CPE; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Enterobacter* spp.; *Citrobacter* spp.

Background: Increasing incidence of carbapenem resistant carbapenemase-producing enterobacteria (CRE-CPE) and carbapenemase-producing enterobacteria (CPE), known as CRE-CPE / CPE, pose a significant public health challenge. Treatment is complicated as these isolates are resistant to most beta-lactam antibiotics. Specific combinations with carbapenemase inhibitors are only effective against certain serine carbapenemases, there are no specific inhibitors for metallo-beta-lactamases currently in clinical use. CRE-CPE / CPE isolates are usually resistant to other antibiotic classes further reducing treatment options.

Methods: Data on the number of patients with CRE-CPE / CPE isolates were collected from laboratory information systems from microbiology laboratories in all Slovenian regions, isolated from clinical and surveillance specimens between 2017 and 2022.

Results: There were significant variations in the prevalence of CRE-CPE / CPE, with a notable increase over the past six years. *Klebsiella pneumoniae* (166 patients) was most frequent CRE-CPE / CPE isolate from clinical samples, followed by *Citrobacter* spp. (58 patients), *Enterobacter* spp. (45 patients), and *Escherichia coli* (31 patients). The proportion of *K. pneumoniae* – CRE-CPE / CPE and *E. coli* – CRE-CPE / CPE steadily rose (6- and 5.5-fold higher incidence, respectively) in 2022

than in 2017. The burden of CRE-CPE / CPE in clinical specimens increased from 0.3/100,000 inhabitants in 2017 to 1.1/100,000 inhabitants in 2022.

Majority of CRE-CPE / CPE patients (on average 69.7 %) we found only through surveillance samples. Total burden of CRE-CPE / CPE from clinical and surveillance samples increased from 0.6/100.000 inhabitants in 2017 to 3.4/100.000 inhabitants in 2022, the highest burden represented *K. pneumoniae* CRE-CPE CPE with 7/100.000 inhabitants.

Conclusions: There has been a substantial increase in patients with CRE-CPE / CPE isolates in Slovenia in the past 6 years. Optimal microbiological diagnostics, prudent antibiotic use, and regional hospital hygiene measures, without a national system within and outside healthcare facilities, are insufficient. Regular monitoring of resistance trends, tracking colonized or infected patients in both hospital and community settings, and implementing appropriate local and national measures are crucial and should continually adapt to evolving epidemiological circumstances.

UVOD

Naraščanje števila okužb z večkratno odpornimi enterobakterijami, ki so odporne proti karbapenemom – CRE (angl. *Carbapenem resistant enterobacteriaceae*), in enterobakterijami, ki izločajo karbapenemaze – CRE-CPE/CPE (enterobakterije, ki so odporne proti karbapenemom in izločajo karbapenemaze – CRE-CPE; enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze – CPE), je postalo eden od pomembnejših javnozdravstvenih problemov. Odpornost proti karbapenemom je v zadnjih 15 letih postala kritična (1, 2). Lahko je posledica i) kombiniranih mehanizmov odpornosti, običajno betalaktamaz razširjenega spektra delovanja (ESBL) ali cefalosporinaz (ampC) v kombinaciji z izgubo porinov v zunanji membrani ali ii) produkcije karbapenemaz (3). CRE povzročajo resne težave pri zdravljenju bolnika, saj so ti izolati odporni proti vsem ali večini betalaktamskih antibiotikov – od penicilinov, cefalosporinov, monobaktamov do karbapenemov, pogosto pa so sočasno odporni tudi proti fluorokinolonom in aminoglikozidom – še zlasti če gre za CRE-CPE/CPE. Karbapenemaze spadajo v tri skupine betalaktamaz po Amblerju – med serinske karbapenemaze spadajo karbapenemaze skupine A (npr. KPC) in skupine D (npr. encimi družine OXA-48), tretja skupina pa so karbapenemaze skupine B oziroma metalobetalaktamaz (3). Proti izolatom CRE-CPE/CPE s serinskimi karbapenemazami so večinoma učinkovite kombinacije novih zaviralcev karbapenemaz (avibaktam ipd.) s klasičnimi betalaktamskimi antibiotiki, to so npr. ceftazidim/avibaktam, imipenem/relebaktam. Specifičnih zaviralcev karbapenemaz skupine B (metalobetalaktamaz) zaenkrat še ni v klinični rabi. Od novih antibiotikov je za zdravljenje okužb CRE-CPE/CPE včasih primeren še sideroforni cefalosporin cefiderokol. Običajno so učinkoviti tudi posamezni stari antibiotiki, kot je kolistin, ki ni primeren za zdravljenje sistemskih okužb v monoterapiji in je v primerjavi z npr. betalaktamskimi antibiotiki manj učinkovit. Pojavljajo se torej izolati CRE-CPE, ki so odporni proti vsem klinično uporabnim antibiotikom (4).

S CRE-CPE/CPE se še vedno srečujemo predvsem pri okužbah, povezanih z zdravstvom (OPZ). Čeprav sistematičnih analiz ni, v zadnjih letih opazamo pojavljanje CRE-CPE/CPE tudi v zunajbolnišničnem okolju ter pri domačih in divjih živalih (5, 6).

Večanje pojavnosti CRE v zadnjih 15 letih je skrb vzbujajoče, še zlasti problematično je širjenje CRE-CPE/CPE. Najbolj sistematičen vpogled v razširjenost CRE

je na voljo v Evropskem centru za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Center for Disease Prevention and Control*, ECDC), kjer prek evropske mreže za nadzor odpornosti proti antibiotikom (angl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*, EARS-Net) zbirajo podatke o občutljivosti invazivnih izolatov osmih bakterijskih vrst (7, 8). Vendar so informacije omejene na podatke o občutljivosti invazivnih izolatov in ne kažejo pravega bremena CRE-CPE/CPE, zlasti zgodnjih stopenj širjenja CRE-CPE/CPE, ko prevladujejo kolonizacije ali druge, neinvazivne okužbe (npr. okužbe sečil) in ko imamo možnost učinkovito zamejiti oziroma celo preprečiti širjenje (8). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) in ECDC v Evropi delež CRE narašča pri bakterijski vrsti *Klebsiella pneumoniae*, v zadnjih letih pa tudi pri vrsti *Escherichia coli* (7). Posebej skrb vzbujajoč je podatek o nedavnem pojavu invazivnih *E. coli* – CRE v osmih evropskih državah. Pri invazivnih *E. coli* – CRE je delež, utežen na populacijo v EU/EEA, v letu 2021 znašal 0,2 % (0,0–1,1 %), med balkanskimi državami izstopa Srbija s 3,2 % (7–9). Delež invazivnih *K. pneumoniae* – CRE, utežen na populacijo v EU/EEA, je v letu 2021 znašal 11,7 % (0,0–73,7 %). V Evropi so CRE-CPE/CPE že pred leti dosegle endemske razsežnosti npr. v Italiji in Grčiji, situacija se v zadnjih letih hudo slabša v balkanskih državah s pojavnostjo CRE-CPE/CPE med invazivnimi izolati *K. pneumoniae* na Hrvaškem 32,9 %, v Bosni in Hercegovini 37,1 % in 62,7 % v Srbiji. CRE-CPE/CPE so dosegle endemski status tudi v Turčiji, ZDA, Indiji in nekaterih severnoafriških državah (4).

Slovenija je zaradi naglega slabšanja situacije na Balkanu v zadnjih letih v izrazito neugodnem položaju. Prve CRE-CPE/CPE v Sloveniji smo odkrili že pred več kot desetimi leti, prvi večji izbruh pa smo imeli jeseni 2014 v največji slovenski terciarni bolnišnici (10, 11). Do pandemije covid-19 je ostajala situacija v Sloveniji relativno stabilna, od leta 2020 pa opažamo pomembno naraščanje predvsem primerov nosilcev CRE-CPE/CPE v več regijah. Kljub urejeni mikrobiološki diagnostiki in obvladovanju CRE-CPE/CPE na lokalni bolnišnični ravni še vedno ostaja pomanjkljiva koordinacija na nacionalni ravni.

Vlada Republike Slovenije je septembra 2019 sprejela Državno strategijo »Eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov (2019–2024) z akcijskim načrtom. Namen strategije je, da se zagotovi skupno in celovito medsektorsko in medinstitucionalno delovanje za znižanje oziroma obvladovanje odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom na področju zdravstva, veterine oziroma kmetijstva in okolja ter s tem prispeva k zmanjševanju na globalni ravni (12). V strategiji sta spremljanje odpornosti mikrobov ter spremljanje, preprečevanje in obvladovanje okužb, povezanih z zdravstvom, izpostavljeni kot prioritetni področji (12). Med drugim je posebej opredeljena vzpostavitev opozorilnega spremljanja izjemno odpornih bakterij (vključno s CRE-CPE/CPE), obveščanje, ukrepanje, sodelovanje med deležniki in poročanje ob pojavih CRE-CPE/CPE z namenom pravočasnega in učinkovitega odziva, imenovanje in financiranje nacionalnih referenčnih mikrobioloških laboratorijev ter vzpostavitev nacionalne koordinacije za spremljanje odpornosti mikrobov v humani medicini v Nacionalnem laboratoriju za zdravje, okolje in hrano (NLZOH), za kar so potrebne zakonske podlage in pooblastila (12). Žal do novembra 2023 ti načrti niso bili uresničeni in v Sloveniji še vedno nimamo vzpostavljenega centralnega spremljanja CRE-CPE/CPE.

V prispevku smo želeli prikazati letno gibanje števila izolatov CRE-CPE/CPE v Sloveniji v obdobju 2017–2022 oziroma v obdobju pred in med pandemijo covid-19.

METODE

V raziskavi smo iz laboratorijskega informacijskega sistema MBL (SRC Infonet, Naklo) retrogradno zbrali podatke o številu pacientov z izolati izbranih enterobakterij (ločeno za *E. coli*, *K. pneumoniae* ter rodova *Enterobacter* in *Citrobacter*), osamljenih iz vzorcev pacientov, poslanih v mikrobiološke laboratorije v vseh slovenskih regijah (Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, regijski Oddelki za medicinsko mikrobiologijo NLZOH, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec in Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica) v obdobju od 1. 1. 2017 do 31. 12. 2022. Podatke smo zbrali anonimno po posameznih laboratorijih za vsako koledarsko leto posebej. Zaradi anonimnega zbiranja ni bilo mogoče izločiti morebitnih dvojnikov v primerih, ko je bil pacient v istem koledarskem letu obravnavan v več regijah ali če so pacienti vzorci prispeli v dva različna mikrobiološka laboratorija v isti regiji.

Analizirali smo število pacientov z izolati preučevanih enterobakterij iz kliničnih kužnin in ločeno število pacientov z izolati preučevanih enterobakterij iz hemokultur. Pri številu pacientov z izolati preučevanih enterobakterij (ne glede na odpornost proti antibiotikom) smo upoštevali en izolat preučevane vrste ali rodu enterobakterij na pacienta v koledarskem letu v imenovani populaciji. Kot CRE-CPE/CPE preučevane vrste ali rodu smo šteli en izolat na bolnika v koledarskem letu z opredeljeno odpornostjo (CRE-CPE/CPE) med vsemi izolati preučevane bakterijske vrste ali rodu. Število CRE-CPE/CPE smo (glede na izvor vzorca) določali v treh skupinah izolatov: 1) število pacientov z izolatom CRE-CPE/CPE preučevane vrste ali rodu iz kliničnih kužnin; 2) število pacientov z izolatom CRE-CPE/CPE preučevane vrste ali rodu iz hemokultur in 3) število pacientov z izolatom CRE-CPE/CPE preučevane vrste ali rodu iz kliničnih in nadzornih kužnin.

Tak način zbiranja podatkov se razlikuje od klasičnih analiz kumulativnih anti-biogramov, kjer se upošteva samo prve izolate določene vrste ali rodu na bolnika. Tako smo upoštevali vse bolnike z izolatom CRE-CPE/CPE preučevane vrste ali rodu, tudi v primerih, ko je imel bolnik najprej npr. dobro občutljiv izolat (če je imel bolnik januarja izolat *K. pneumoniae*, septembra pa izolat *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE, bi pri analizi primoizolatov izolat *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE zanemarili, če pa analiziramo pojavljanje VOB-različic, zajamemo tudi izolat *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE). Za opredelitev bremena izolatov CRE-CPE/CPE preučevane vrste ali rodu smo podatke o številu izolatov CRE-CPE/CPE preučevane vrste ali rodu iz analiziranih skupin izrazili na 100.000 prebivalcev Republike Slovenije v tekočem letu (13).

REZULTATI

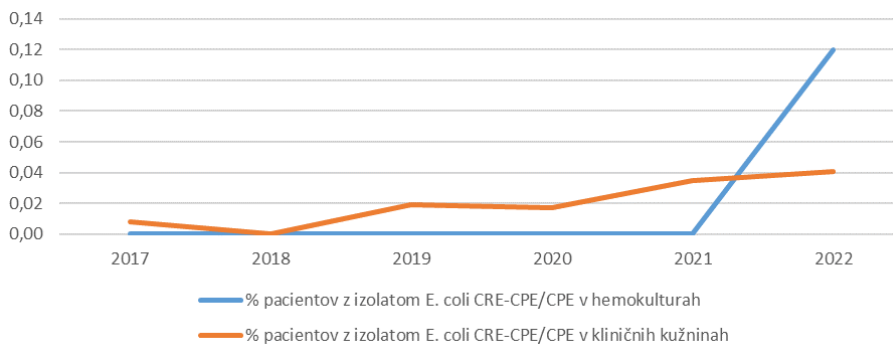
1. Pojavnost bakterije *E. coli* CRE-CPE/CPE

Med letoma 2017 in 2022 smo iz kliničnih kužnin osamili *E. coli* pri 152.628 bolnikih, od tega smo pri 9763 pacientih bakterijo osamili iz hemokultur (Preglednica 1). V tem obdobju smo osamili skupno 31 primerov *E. coli* – CRE-CPE/CPE iz kliničnih kužnin, od tega sta imela 2 bolnika izolat *E. coli* – CRE-CPE/CPE iz krvi; oba primera sta iz leta 2022. Delež *E. coli* – CRE-CPE/CPE iz kliničnih kužnin je v obdobju od 2017 do 2022 narasel z 0,1 % na 0,5 % (Preglednica 1, Slika 1.1).

Preglednica 1. Število pacientov z izolati *E. coli* – CRE-CPE/CPE iz kliničnih in nadzornih kužnin v obdobju od 2017 do 2022.

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Klinične kužnine						
Število pacientov z <i>E. coli</i> v hemokulturah	1456	1683	1627	1639	1687	1671
Število in delež pacientov z <i>E. coli</i> – CRE-CPE/CPE v hemokulturah	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,1 %)
Število pacientov z <i>E. coli</i> v vseh kliničnih kužninah	24.612	25.892	26.094	23.011	25.920	27.099
Število in delež pacientov z <i>E. coli</i> – CRE-CPE/CPE v vseh kliničnih kužninah	2 (0,01 %)	0 (0 %)	5 (0,02 %)	4 (0,02 %)	9 (0,03 %)	11 (0,04 %)
Klinične in nadzorne kužnine						
Število pacientov z izolatom <i>E. coli</i> – CRE-CPE/CPE v kliničnih in nadzornih kužninah	10	10	30	37	44	65

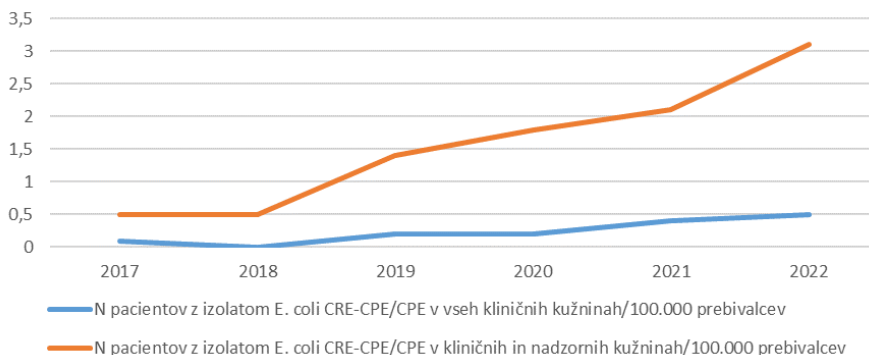
Slika 1.1. Deleži izolatov *E. coli* – CRE-CPE/CPE iz hemokultur in vseh kliničnih kužnin v obdobju od 2017 do 2022.



Večino izolatov *E. coli* – CRE-CPE/CPE smo odkrili samo v nadzornih kužninah (84,2 %), tudi tu smo zaznali pomembno in stalno naraščanje števila pacientov, in sicer z 10 v letu 2017 na 65 v letu 2022 (Preglednica 1).

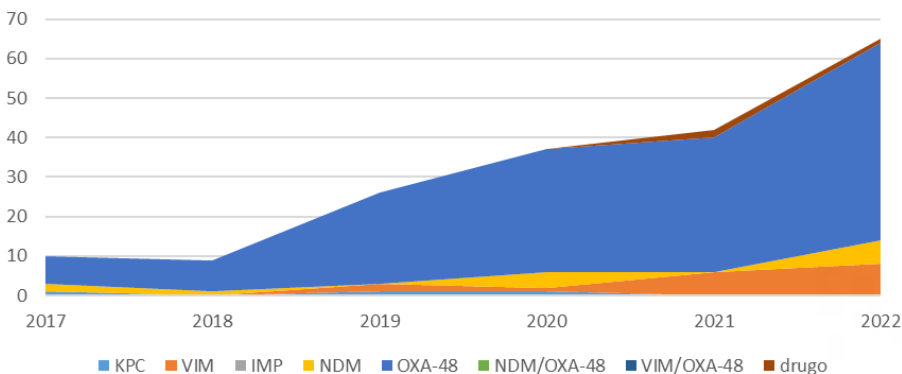
Breme, ki ga predstavljajo izolati *E. coli* – CRE-CPE/CPE v kliničnih kužninah, izraženo kot število pacientov, je bilo najnižje v letu 2018, ko kliničnih izolatov *E. coli* – CRE-CPE/CPE nismo našli, sicer pa je ves čas naraščalo in doseglo 0,5/100.000 prebivalcev v letu 2022. Breme, ki ga predstavljajo izolati *E. coli* – CRE-CPE/CPE nasploh, torej v kliničnih in nadzornih kužninah, stalno narašča, in sicer z 0,5/100.000 prebivalcev v letu 2017 na 3,1/100.000 prebivalcev v letu 2022 (Slika 1.2).

Slika 1.2. Breme *E. coli* – CRE-CPE/CPE, izraženo kot število pacientov z *E. coli* – CRE-CPE/CPE na 100.000 prebivalcev v tekočem letu v Republiki Sloveniji v obdobju od 2017 do 2022.



Struktura karbapenemaz pri *E. coli* – CRE-CPE/CPE iz kliničnih in nadzornih kužnin v obdobju od 2017 do 2022 je prikazana na Sliki 1.3. Veliko večino predstavljajo izolati s karbapenemazami iz družine OXA-48 (81 %), sledijo izolati z metalobetalaktamazami (NDM 6,9 % in VIM 9,0 %).

Slika 1.3. Število pacientov z izolati *E. coli* – CRE-CPE/CPE iz kliničnih in nadzornih kužnin ter struktura karbapenemaz v obdobju od 2017 do 2022.



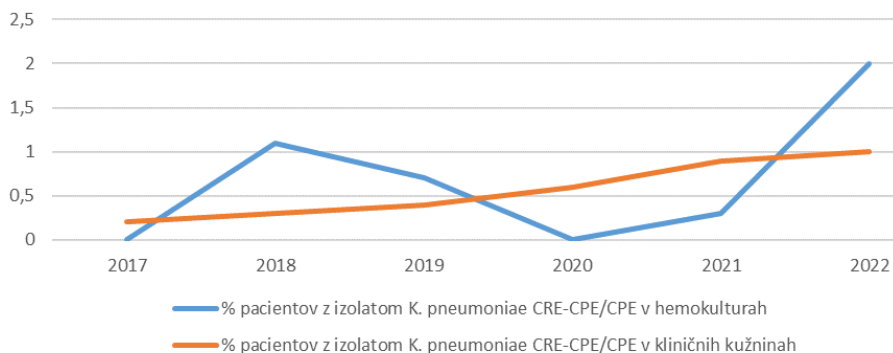
2. Pojavnost bakterije *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE

Med letoma 2017 in 2022 smo osamili *K. pneumoniae* iz kliničnih kužnin pri 27.659 bolnikih, od tega smo pri 1852 bolnikih bakterijo osamili iz hemokultur (Preglednica 2). V tem obdobju smo osamili skupno 166 primerov *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE iz kliničnih kužnin, od tega je imelo 13 pacientov izolat *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE iz krvi, več kot polovico primerov – sedem – smo odkrili v letu 2022. Delež *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE iz kliničnih kužnin je v obdobju od 2017 do 2022 stalno naraščal, in sicer z 0,2 % na 1 % (Preglednica 2, Slika 2.1).

Preglednica 2. Število pacientov z izolati *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE iz kliničnih in nadzornih kužnin v obdobju od 2017 do 2022.

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Klinične kužnine						
Število pacientov s <i>K. pneumoniae</i> v hemokulturah	303	275	294	281	343	356
Število in delež pacientov s <i>K. pneumoniae</i> – CRE-CPE/CPE v hemokulturah	0 (0 %)	3 (1,1 %)	2 (0,7 %)	0 (0 %)	1 (0,3 %)	7 (2 %)
Število pacientov s <i>K. pneumoniae</i> v vseh kliničnih kužninah	4458	4412	4544	4088	4893	5264
Število in delež pacientov s <i>K. pneumoniae</i> – CRE-CPE/CPE v vseh kliničnih kužninah	9 (0,2 %)	13 (0,3 %)	19 (0,4 %)	25 (0,6 %)	45 (0,9 %)	55 (1 %)
Klinične in nadzorne kužnine						
Število pacientov z izolatom <i>K. pneumoniae</i> – CRE-CPE/CPE v kliničnih in nadzornih kužninah	17	28	37	64	84	148

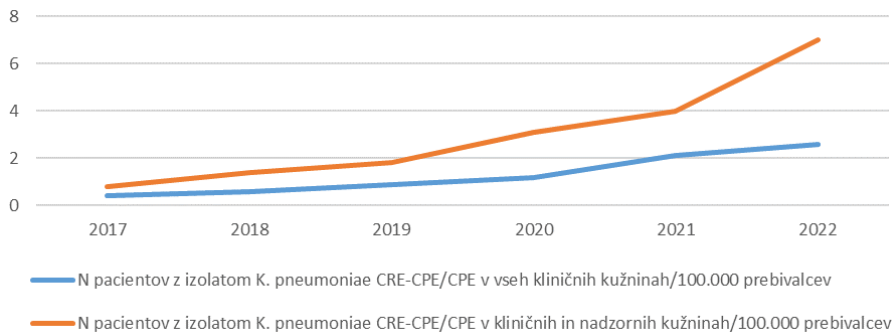
Slika 2.1. Deleži izolatov *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE iz hemokultur in vseh kliničnih kužnin v obdobju od 2017 do 2022.



Več kot polovico izolatov *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE smo odkrili samo v nadzornih kužninah (56,1 %), tudi tu smo zaznali pomembno in stalno naraščanje števila pacientov, in sicer s 17 v letu 2017 na 148 v letu 2022 (Preglednica 2).

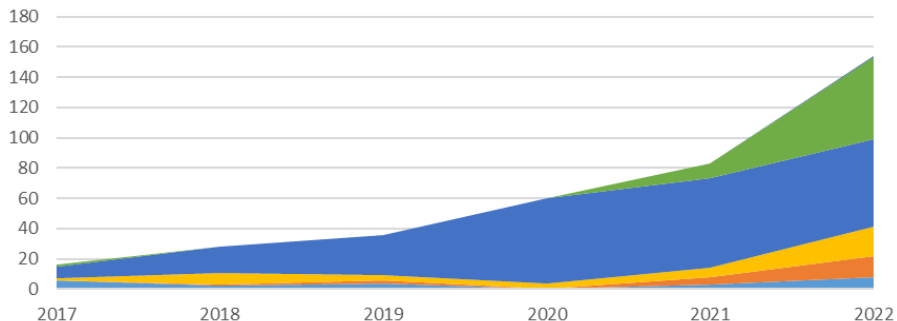
Breme, ki ga predstavljajo *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE v kliničnih kužninah, izraženo kot število pacientov na 100.000 prebivalcev, je stalno naraščalo, in sicer z 0,4/100.000 prebivalcev v letu 2017 na 2,6/100.000 prebivalcev v letu 2022. Breme, ki ga predstavljajo izolati *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE nasploh, torej v kliničnih in nadzornih kužninah, stalno narašča, in sicer z 0,8/100.000 prebivalcev v letu 2017 na 7,0/100.000 prebivalcev v letu 2022 (Slika 2.2).

Slika 2.2. Breme *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE, izraženo kot število pacientov s *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE na 100.000 prebivalcev v tekočem letu v Republiki Sloveniji v obdobju od 2017 do 2022.



Struktura karbapenemaz pri *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE iz kliničnih in nadzornih kužnin v obdobju od 2017 do 2022 je prikazana na Sliki 2.3. Večino predstavljajo izolati s karbapenemazami iz družine OXA-48 (59,7 %), sledijo izolati z metalobetalaktamazami (NDM 10,9 %, VIM 5,8 %) oziroma izolati s kombinacijo metalobetalaktamaz in OXA-48 (17,5 %).

Slika 2.3. Število pacientov z izolati *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE iz kliničnih in nadzornih kužnin ter struktura karbapenemaz v obdobju od 2017 do 2022.



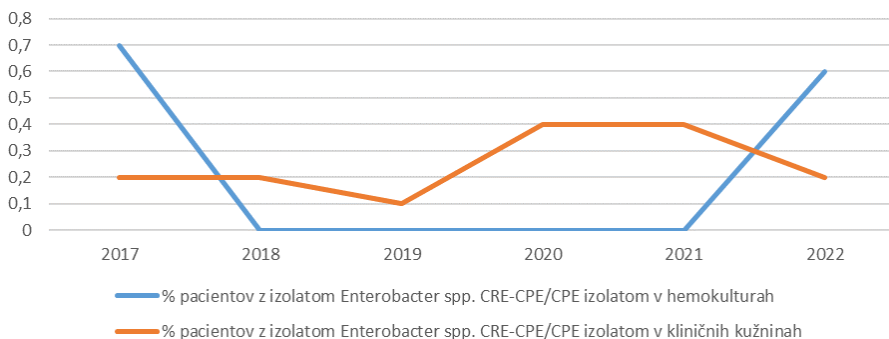
3. Pojavnost bakterij iz rodu *Enterobacter* – CRE-CPE/CPE

Med letoma 2017 in 2022 smo iz kliničnih kužnin osamili bakterijske vrste iz rodu *Enterobacter* pri 17.918 bolnikih, od tega smo pri 920 bolnikih bakterijo osamili iz hemokultur (Preglednica 3). V tem obdobju smo iz kliničnih kužnin osamili skupno 45 izolatov CRE-CPE/CPE iz rodu *Enterobacter*, od teh pri dveh bolnikih iz krvi, pri enem leta 2017, pri drugem leta 2022. Delež izolatov CRE-CPE/CPE iz rodu *Enterobacter* iz kliničnih kužnin je leta 2017 znašal 0,2 %, vrh je dosegel v letih 2020 in 2021 (0,4 %), v letu 2022 pa se je vrnil na 0,2 % (Preglednica 3, Slika 3.1).

Preglednica 3. Število pacientov z izolati CRE-CPE/CPE iz rodu *Enterobacter* iz kliničnih in nadzornih kužnin v obdobju od 2017 do 2022.

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Klinične kužnine						
Število pacientov z <i>Enterobacter spp.</i> v hemokulturah	145	160	145	156	143	171
Število in delež pacientov z <i>Enterobacter spp.</i> CRE-CPE/CPE v hemokulturah	1 (0,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,6 %)
Število pacientov z <i>Enterobacter spp.</i> v vseh kliničnih kužninah	3313	3041	2820	2518	3009	3217
Število in delež pacientov z <i>Enterobacter spp.</i> CRE-CPE/CPE v vseh kliničnih kužninah	5 (0,2 %)	6 (0,2 %)	3 (0,1 %)	11 (0,4 %)	12 (0,4 %)	8 (0,2 %)
Klinične in nadzorne kužnine						
Število pacientov z izolatom <i>Enterobacter spp.</i> CRE-CPE/CPE v kliničnih in nadzornih kužninah	7	17	17	44	33	36

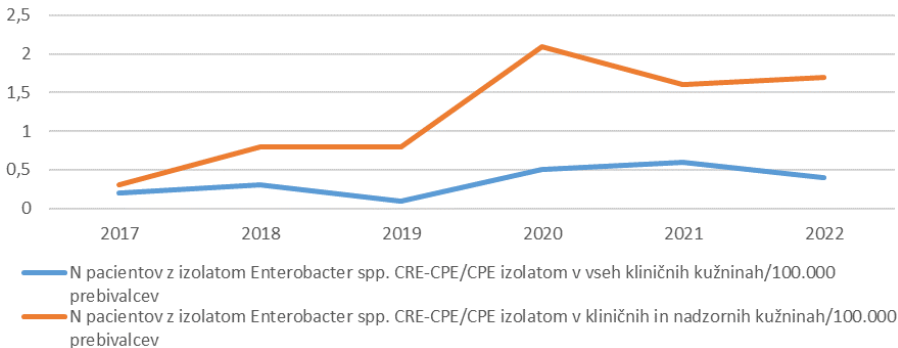
Slika 3.1. Deleži izolatov CRE-CPE/CPE iz rodu *Enterobacter* iz hemokultur in iz vseh kliničnih kužnin v obdobju od 2017 do 2022.



Večino izolatov CRE-CPE/CPE iz rodu *Enterobacter* smo odkrili samo v nadzornih kužninah (70,8 %), skupno smo iz kliničnih in nadzornih kužnin odkrili izolate CRE-CPE/CPE iz rodu *Enterobacter* pri 154 bolnikih, prav tako smo zaznali pomembno naraščanje števila pacientov v letih 2020 in 2021 (Preglednica 3).

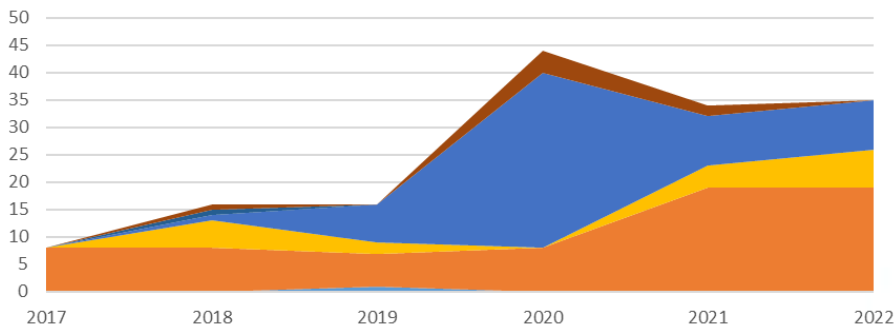
Breme, ki ga predstavljajo izolati CRE-CPE/CPE iz rodu *Enterobacter* v kliničnih kužninah, izraženo kot število pacientov na 100.000 prebivalcev, je znašalo leta 2017 0,2/100.000 prebivalcev, vrh je doseglo leta 2021 z 0,6/100.000 prebivalcev. Breme, ki ga predstavljajo izolati CRE-CPE/CPE iz rodu *Enterobacter* nasproh, torej v kliničnih in nadzornih kužninah, je kazalo podoben trend – 0,3/100.000 prebivalcev v letu 2017, vrh pa je doseglo leta 2021 z 2,1/100.000 prebivalcev (Slika 3.2).

Slika 3.2. Breme izolatov CRE-CPE/CPE iz rodu *Enterobacter*, izraženo kot število pacientov z izolati CRE-CPE/CPE iz rodu *Enterobacter* na 100.000 prebivalcev v tekočem letu v Republiki Sloveniji v obdobju od 2017 do 2022.



Struktura karbapenemaz pri izolatih CRE-CPE/CPE iz rodu *Enterobacter* iz kliničnih in nadzornih kužnin v obdobju od 2017 do 2022 je prikazana na Sliki 3.3. Večino predstavljajo izolati z metalobetalaktamazami (NDM 11,8 %, VIM 44,4 %), sledijo izolati s karbapenemazami iz družine OXA-48 (37,9 %).

Slika 3.3. Število pacientov z izolati CRE-CPE/CPE iz rodu *Enterobacter* iz kliničnih in nadzornih kužnin ter struktura karbapenemaz v obdobju od 2017 do 2022.



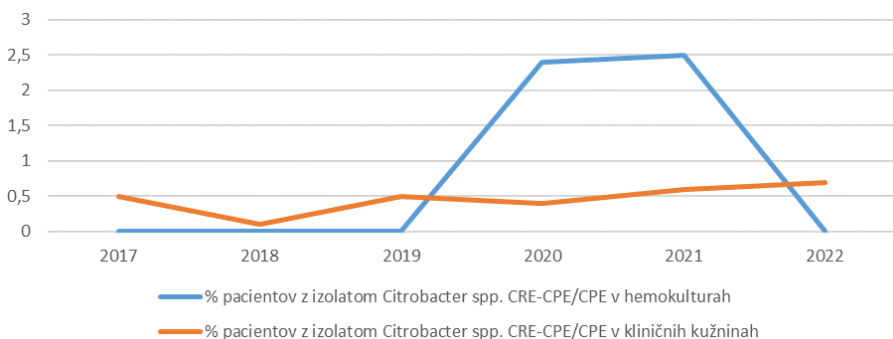
4. Pojavnost bakterij iz rodu *Citrobacter* – CRE-CPE/CPE

Med letoma 2017 in 2022 smo iz kliničnih kužnin osamili bakterijske vrste iz rodu *Citrobacter* pri 12.002 bolnikih, od tega smo pri 438 bolnikih bakterijo osamili iz hemokultur (Preglednica 4). V tem obdobju smo iz kliničnih kužnin osamili skupno 58 izolatov CRE-CPE/CPE iz rodu *Citrobacter*, od tega so štirje bolniki imeli izolat iz krvi, dva v letu 2020 in dva v letu 2021. Delež izolatov CRE-CPE/CPE iz rodu *Citrobacter* iz kliničnih kužnin je leta 2017 znašal 0,5 %, prehodno upadel v letu 2018, nato pa ves čas naraščal ter leta 2022 dosegel 0,7 % (Preglednica 4, Slika 4.1).

Preglednica 4. Število pacientov z izolati CRE-CPE/CPE iz rodu *Citrobacter* iz kliničnih in nadzornih kužnin v obdobju od 2017 do 2022.

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Klinične kužnine						
Število pacientov s <i>Citrobacter</i> spp. v hemokulturah	48	69	81	84	79	77
Število in delež pacientov s <i>Citrobacter</i> spp. CRE-CPE/CPE v hemokulturah	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (2,4 %)	2 (2,5 %)	0 (0 %)
Število pacientov s <i>Citrobacter</i> spp. v vseh kliničnih kužninah	1864	1864	1936	1911	2153	2274
Število in delež pacientov s <i>Citrobacter</i> spp. CRE-CPE/CPE v vseh kliničnih kužninah	10 (0,5 %)	1 (0,1 %)	10 (0,5 %)	8 (0,4 %)	13 (0,6 %)	16 (0,7 %)
Klinične in nadzorne kužnine						
Število pacientov z izolatom <i>Citrobacter</i> spp. CRE-CPE/CPE v kliničnih in nadzornih kužninah	17	26	34	35	78	75

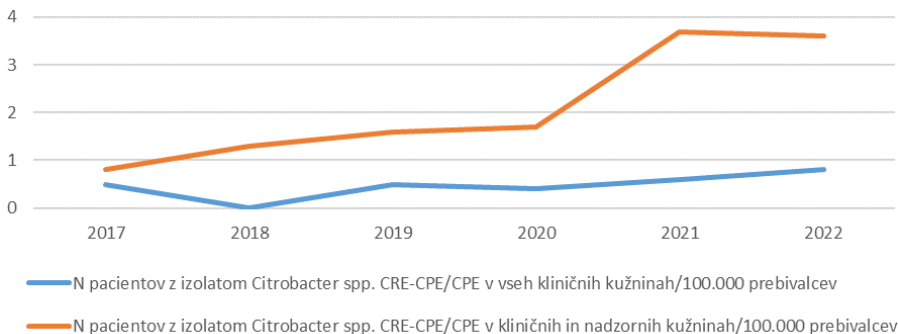
Slika 4.1. Deleži izolatov CRE-CPE/CPE iz rodu *Citrobacter* iz hemokultur in iz vseh kliničnih kužnin v obdobju od 2017 do 2022.



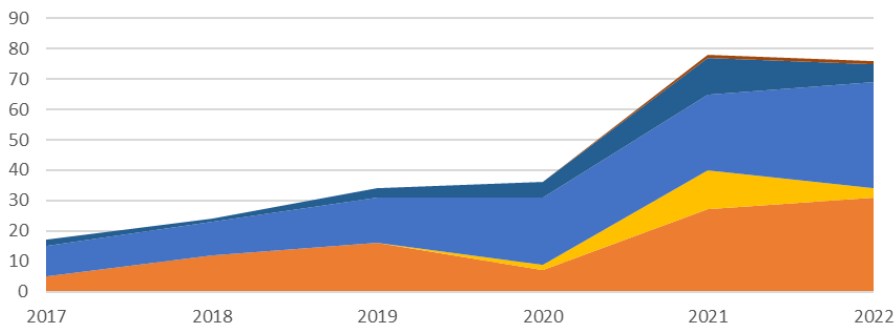
Večino izolatov CRE-CPE/CPE iz rodu *Citrobacter* smo odkrili samo v nadzornih kužninah (78,1 %), skupno smo iz kliničnih in nadzornih kužnin odkrili izolate CRE-CPE/CPE iz rodu *Citrobacter* pri 265 bolnikih, zaznali smo pomembno naraščanje števila pacientov s 17 v letu 2017 na 75 v letu 2022 (Preglednica 4).

Breme, ki ga predstavljajo izolati CRE-CPE/CPE iz rodu *Citrobacter* v kliničnih kužninah, izraženo kot število pacientov na 100.000 prebivalcev, je znašalo leta 2017 0,5/100.000 prebivalcev, prehodno je upadlo v letu 2018 in nato doseglo vrh leta 2022 z 0,8/100.000 prebivalcev. Breme, ki ga predstavljajo izolati CRE-CPE/CPE iz rodu *Citrobacter* nasplloh, torej v kliničnih in nadzornih kužninah, kaže stalno in pomembno naraščanje, in sicer z 0,8/100.000 prebivalcev v letu 2017, vrh pa je doseglo leta 2021 s 3,6/100.000 prebivalcev (Slika 4.2).

Slika 4.2. Breme izolatov CRE-CPE/CPE iz rodu *Citrobacter*, izraženo kot število pacientov z izolati CRE-CPE/CPE iz rodu *Citrobacter* na 100.000 prebivalcev v tekočem letu v Republiki Sloveniji v obdobju od 2017 do 2022.



Struktura karbapenemaz pri izolatih CRE-CPE/CPE iz rodu *Citrobacter* iz kliničnih in nadzornih kužnin v obdobju od 2017 do 2022 je prikazana na Sliki 4.3. Večino predstavljajo izolati z metalobetalaktamazami (NDM 6,8 %, VIM 37,0 % ali kombinacija metalobetalaktamaz s karbapenemazami iz družine OXA-48 10,9 %), sledijo izolati s karbapenemazami iz družine OXA-48 (44,5 %).



RAZPRAVA

Analiza pojavnosti CRE-CPE/CPE je pokazala pomembne razlike med vrstami oziroma rodovi enterobakterij in v splošnem pomembno naraščanje CRE-CPE/CPE v Sloveniji v zadnjih šestih letih. Med letoma 2017 in 2022 smo v kliničnih kužninah izolale CRE-CPE/CPE najpogosteje našli med izolati *K. pneumoniae* (166 pacientov), sledile so vrste rodov *Citrobacter* (58 pacientov), *Enterobacter* (45 pacientov) in izolati *E. coli* (31 pacientov). Delež *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE in *E. coli* – CRE-CPE/CPE je ves čas naraščal (število izolatov je bilo v letu 2022 6- oziroma 5,5-krat višje kot v letu 2017), naraščal je tudi delež izolatov CRE-CPE/CPE med vrstami rodu *Citrobacter*, medtem ko je delež CRE-CPE/CPE med izolati rodu *Enterobacter* po prehodni rasti v letih 2020 in 2021 upadel na enako raven kot leta 2018. Naraščanje CRE-CPE/CPE smo zaznali že pred pandemijo covid-19, analiza pa je pokazala, da je bilo v drugem triletnem obdobju izolatov CRE-CPE/CPE kar 2,6-krat več kot v

prvem. Če smo pri analizi upoštevali vse klinične kužnine, je breme CRE-CPE/CPE na 100.000 prebivalcev naraščalo pri vseh analiziranih vrstah oziroma rodovih, in sicer z 0,3/100.000 prebivalcev v letu 2017 (*Citrobacter* spp. 0,5/100.000 prebivalcev, *K. pneumoniae* 0,4/100.000 prebivalcev, *Enterobacter* spp. 0,2/100.000 prebivalcev in *E. coli* 0,1/100.000 prebivalcev) na 1,1/100.000 prebivalcev v letu 2022 (*K. pneumoniae* 2,6/100.000 prebivalcev, *Citrobacter* spp. 0,8/100.000 prebivalcev, *E. coli* 0,5/100.000 prebivalcev in *Enterobacter* spp. 0,4/100.000 prebivalcev). Iz krvi smo najpogosteje osamili *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE (13 pacientov), sledili so *Citrobacter* spp. CRE-CPE/CPE (4 bolniki), *Enterobacter* spp. CRE-CPE/CPE (2 bolnika) in *E. coli* – CRE-CPE/CPE (2 bolnika). V drugem triletju je bilo izolatov CRE-CPE/CPE iz hemokultur 2,5-krat več kot v prvem. Skoraj polovico vseh pacientov z izolati CRE-CPE/CPE iz hemokultur smo odkrili leta 2022 (skupno 10 pacientov, od tega sedem s *K. pneumoniae* – CRE-CPE/CPE, dva bolnika z *E. coli* – CRE-CPE/CPE in enega z *Enterobacter* spp. CRE-CPE/CPE).

Bistveno večje število pacientov z izolati CRE-CPE/CPE smo odkrili samo iz nadzornih kužnin, povprečno 69,7 % (56,1–84,2 %). Skupno število pacientov z izolati enterobakterij, ki izločajo karbapenemaze, iz kliničnih in nadzornih kužnin je bilo najvišje pri *K. pneumoniae* (378 pacientov), sledili so *Citrobacter* spp. (265 pacientov), *E. coli* (196 pacientov) in *Enterobacter* spp. (154 pacientov). V drugem triletju je bilo izolatov CRE-CPE/CPE trikrat več kot v prvem. Če smo pri analizi upoštevali klinične in nadzorne kužnine, je breme CRE-CPE/CPE na 100.000 prebivalcev naraščalo pri vseh analiziranih vrstah oziroma rodovih, in sicer z 0,6/100.000 prebivalcev v letu 2017 (*Citrobacter* spp. 0,8/100.000 prebivalcev, *K. pneumoniae* 0,8/100.000 prebivalcev, *E. coli* 0,5/100.000 prebivalcev in *Enterobacter* spp. 0,3/100.000 prebivalcev) na 3,4/100.000 prebivalcev v letu 2022 (*K. pneumoniae* 7/100.000 prebivalcev, *Citrobacter* spp. 3,6/100.000 prebivalcev, *E. coli* 3,1/100.000 prebivalcev in *Enterobacter* spp. 1,7/100.000 prebivalcev).

Analiza tako kliničnih kot tudi nadzornih in kliničnih kužnin skupaj je jasno pokazala, da število pacientov in s tem breme CRE-CPE/CPE v zadnjih šestih letih pomembno narašča in da je bila rast večja med pandemijo covid-19. V začetni fazi pandemije, ko je bilo pacientov relativno malo, spremenjene razmere v bolnišnicah še niso bistveno vplivale na prenos VOB, stanje pa se je bistveno poslabšalo v nadaljevanju pandemije z velikim številom pacientov s covidom-19 in posledično večjo obremenjenostjo bolnišnic. Čeprav je bilo v preprečevanje bolnišničnih prenosov okužb s SARS-CoV-2 vložena veliko truda, pa se je izkazalo, da so nekateri od priporočenih ukrepov v začetni fazi epidemije pomembno prispevali k širjenju VOB. Za posebno škodljivega se je izkazal protokol dvojnega orokavičenja in lepljenja spodnjih rokavic na zaščitne plašče oziroma kombinezone v skladu s takrat veljavnimi priporočili ECDC (14). Vpliv pandemije na pojavnost večkratno odpornih bakterij je težko oceniti, objavljene so bile številne študije, rezultati pa so si pogosto nasprotujoči. Iz številnih držav so poročali o izbruhih CRE-CPE/CPE – predvsem *E. coli* in *K. pneumoniae* (15–17). Po podatkih ECDC in SZO so v evropski regiji pomembno naraščale invazivne okužbe, ki jih povzročajo *E. coli* – CRE in *K. pneumoniae* – CRE; 33 % držav je poročalo o 25 in več odstotnem deležu *K. pneumoniae* – CRE (18).

V Sloveniji se breme enterobakterij, ki izločajo karbapenemaze, povečuje, rast se je pospešila med epidemijo covid-19, ko smo imeli zlasti v letih 2021 in 2022 več izbruhov CRE-CPE/CPE v več slovenskih bolnišnicah (neobjavljeni podatki SKUO-

PZ). Večino izolatov CRE-CPE/CPE smo sicer našli v nadzornih kužninah, vendar se veča tudi breme pacientov s kliničnimi izolati; narašča torej skupno breme pacientov s CRE-CPE/CPE. Naši podatki kažejo, da je med bolniki s kliničnimi izolati CRE-CPE/CPE v povprečju 7 % pacientov imelo bakteriemijo. Čeprav invazivne okužbe s CRE-CPE/CPE pri slovenskih bolnikih ostajajo redke, nas skrbi dejstvo, da je bila skoraj polovica tovrstnih okužb zaznana v letu 2022. Večanje bremena v obliki vse večjega rezervoarja pacientov, ki so kolonizirani s CRE-CPE/CPE, je zelo skrb vzbujajoče, saj so kolonizacije tipično dolgotrajne – študije kažejo, da je po enem do treh mesecih še vedno kolonizirana polovica oseb, po enem letu četrtnina (25,4 %), del oseb pa še po 2 letih (8, 19).

V državah z visoko pojavnostjo CRE je zgodba potekala podobno – z nizkih vrednosti (okrog 1–2 %) je v dveh do treh letih sledila hitra rast pojavnosti CRE tudi do 30 in več odstotkov – predvsem kot posledica širjenja CRE-CPE/CPE, v začetku zlasti pri vrsti *K. pneumoniae* (8). Z uvedbo ukrepov za obvladovanje CRE se je delež ponekod sicer stabiliziral, niso pa dosegli večjega znižanja pojavnosti, zato je izjemno pomembno, da države ukrepajo pravočasno, saj je poslabšanje stanja praviloma nepovratno (18, 20).

ZAKLJUČEK

Z velikim naraščanjem CRE (predvsem CRE-CPE/CPE) na Balkanu se je Slovenija znašla na prelomni točki. V letih 2017–2022 se je tudi pri nas nekajkratno povečalo število pacientov z izolati CRE-CPE/CPE. Tako smo tudi mi dosegli prag, s katerega se deleži in breme odpornosti lahko hitro dvignejo, podobno kot se je to zgodilo v nekaj evropskih državah, kot sta na primer sosednji Hrvaška in Italija.

Za zamejevanje širjenja CRE oziroma CRE-CPE/CPE so nujni celostni ukrepi, navedeni v Državni strategiji »Eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov. Ustrezna mikrobiološka diagnostika, smotrna raba antibiotikov in regionalni ukrepi bolnišnične higiene brez nacionalnega sistema v zdravstvu in zunaj zdravstvenih ustanov ne zadostujejo. Kritično je redno spremljanje trendov odpornosti, sledenje bolnikom, ki so kolonizirani ali okuženi s CRE-CPE/CPE, tako v bolnišničnem kot tudi v domačem okolju, ter izvajanje ustreznih lokalnih in nacionalnih ukrepov, ki se morajo ves čas prilagajati novim epidemiološkim okoliščinam. Predstavljeni razvoj v Sloveniji kaže, da gre tako vsebinsko kot časovno za nujno stanje – bakterije ne čakajo.

LITERATURA

1. Pirš M, Štrumbelj I, Lejko Zupanc T. Dokument SKUOPZ 003. Enterobakterije, *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeruginosa* – označevanje večkratno odpornih izolatov in okrajšave preiskav nadzornih kužnin – 2. izdaja. 2022 [cited 25 Oct 2023]. Dostopno na: <https://imi.si/skuopz/>.
2. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 25 Oct 2023]. Dostopno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.
3. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm! Trends Mol Med. 2012;18(5):263–72.
4. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. Clin Infect Dis. 2019;69 Suppl 7:S521–8.
5. Köck R, Daniels-Haardt I, Becker K, Mellmann A, Friedrich AW, Mevius D, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2018;24(12):1241–50.

-
6. van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community. *Infect Dis Clin North Am.* 2020;34(4):709–22.
 7. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 – 2021 data. Stockholm: ECDC; 2023 [cited 25 Oct 2023]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>.
 8. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, second update – 26 September 2019. Stockholm: ECDC; 2019 [cited 25 Oct 2023]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-rev-2.pdf>.
 9. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe: 2022 : 2020 data. LU: Publications Office; 2022 [cited 25 Oct 2023]. Dostopno na: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/112339>.
 10. Pirš M, Andlovic A, Cerar T, Žohar-Čretnik T, Kobola L, Kolman J, et al. A case of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a patient transferred to Slovenia from Libya, November 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(50):20042.
 11. Pirš M, Kišek TC, Hergouth VK, Seme K, Premru MM, Jeverica S, et al. Successful control of the first OXA-48 and/or NDM carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in Slovenia 2014–2016. *J Hosp Infect.* 2019;101(2):142–9.
 12. Državna strategija »Eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov (2019–2024). 2019 [cited 25 Oct 2023]. Dostopno na: <https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/Novice/Strategija-obvladovanje-odpornosti-mikrobov-26092019.doc>.
 13. Statistični urad Republike Slovenije. Ljubljana: SURS [cited 25 Oct 2023]. Dostopno na: <https://www.stat.si/statweb>.
 14. European Centre for Disease Prevention and Control. Safe use of personal protective equipment in the treatment of infectious diseases of high consequence: a tutorial for healthcare settings: Version 2: 2 December 2014. LU: Publications Office; 2014 [cited 13 Nov 2023]. Dostopno na: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/339505>.
 15. Abubakar U, Al-Anazi M, Alanazi Z, Rodríguez-Baño J. Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review. *J Infect Public Health.* 2023;16(3):320–31.
 16. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases; 2022 [cited 25 Oct 2023]. Dostopno na: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/117915>.
 17. Langford BJ, Soucy JPR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(3):302–9.
 18. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2021 data. ECDC; 2022.
 19. Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, Paul M. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* carriage: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(10):2729–39.
 20. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. European Centre for Disease Prevention and Control [cited 25 Oct 2023]. Dostopno na: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.

Urška Kramar,¹ Helena Ribič,² Ivana Velimirovič,³ Mateja Pirš,³ Viktorija Tomič,⁴ Tanja Stojoska Shurbanovska,⁵ Irena Piltaver,⁶ Barbara Zdolšek,⁷ Samo Jeverica,⁸ Anamarija Juriševič Dodič,⁹ Ingrid Berce,¹⁰ Iztok Štrumbelj,¹¹ Daša Kavka,⁷ Maja Bombek Ihan,¹ Tjaša Žohar Čretnik,¹ Veronika Križan Hergouth,³ Nataša Švent Kučina,³ Polona Maver Vodičar,³ Katja Seme³

Pojavnost proti karbapenemom odpornega *Acinetobacter baumannii* (CRAb) v Sloveniji med letoma 2017 in 2022

Occurrence of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii (CRAb) in Slovenia between the years 2017 and 2022

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: večkratno odporne bakterije, *Acinetobacter baumannii*, covid-19, pandemija

Širjenje večkratno odpornih bakterij je vse bolj skrb vzbujajoče. *Acinetobacter baumannii* je ena izmed najpogosteje izoliranih bakterij iz vzorcev, ki so povezani z okužbami z večkratno odpornimi bakterijami v bolnišničnem okolju. S pojavom in širjenjem sevov, ki so odporni proti karbapenemom, je izbor učinkovitih antibiotikov zelo omejen. Proti karbapenemom odporen *A. baumannii* povzroča največ okužb v enotah intenzivne terapije, najpogosteje pljučnico in sepo, in tudi smrtnost teh bolnikov je visoka. V prispevku smo opisali pojavljanje proti karbapenemom odpornih izolatov *A. baumannii* v Sloveniji med letoma 2017 in 2022 ter prikazali, kako je nanj vplivala pandemija covid-19.

¹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor;

² Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

³ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

⁴ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

⁵ Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13A, 5290 Šempeter pri Gorici

⁶ Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

⁷ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Ipavčeva ulica 18, 3000 Celje

⁸ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

⁹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Vojkovo nabrežje 10, 6000 Koper

¹⁰ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Nova Gorica, Vipavska cesta 13, 5000 Nova Gorica

¹¹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota
Korespondenca: urska.kramar@nlzoh.si

ABSTRACT

KEYWORDS: multidrug resistant bacteria, *Acinetobacter baumannii*, covid-19, pandemic

The spread of multidrug resistant bacteria is of increasing concern. *Acinetobacter baumannii* is one of the most common isolates from samples associated with multidrug resistant bacteria in the hospital environment. With the emergence and spread of carbapenem-resistant strains, the selection of effective antibiotics is very limited. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* causes the most infections in intensive care units, most commonly pneumonia and sepsis. As a result, the mortality rate of these patients is high. In this paper, we described the occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Slovenia between 2017 and 2022 and discussed the impact of the covid-19 pandemic on the occurrence of it in Slovenia.

UVOD

Širjenje večkratno odpornih bakterij (VOB) je vse bolj skrb vzbujajoče. Zaradi omejenih terapevtskih možnosti ter visoke obolevnosti in smrtnosti so okužbe, ki jih povzročajo proti karbapenemom odporni izolati *Acinetobacter baumannii*, velik javnozdravstveni problem (1). Z bakterijami iz rodu *Acinetobacter* se pogosteje srečujemo v zdravstvenih ustanovah, čeprav se pojavljajo tudi opisi okužb v domačem okolju. Bakterije iz rodu *Acinetobacter* sicer pogosteje povzročajo kolonizacije kot okužbe, vendar zaradi naravne odpornosti proti številnim antibiotičnim razredom in pogoste pridobljene odpornosti proti karbapenemom lahko vodijo v težko ozdravljive okužbe. V Evropi in drugod po svetu v zadnjih dveh desetletjih poročajo o izbruhih in širjenju izolatov *A. baumannii*, odpornih proti karbapenemom (angl. *Carbapenem Resistant Acinetobacter baumannii*, CRAB) (2). Okužbe in kolonizacije s CRAB se pojavljajo predvsem pri bolnikih s hujšimi osnovnimi boleznimi, še zlasti v enotah intenzivne terapije. O okužbah pa vse pogosteje poročajo tudi pri bolnikih, ki so sprejeti na običajne oddelke. *A. baumannii* je iz bolnišničnega okolja težko popolnoma odstraniti (2). Že leta 2016 so podatki ECDC (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) iz evropske raziskave o enterobakterijah, ki proizvajajo karbapenemaze (angl. *The European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*, EuSCAPE), in Evropske mreže za spremljanje odpornosti invazivnih bakterij (angl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*, EARS-Net) potrdili, da se je – čeprav je v nekaterih državah že obstajala visoka izhodiščna raven odpornosti *A. baumannii* – vsesplošno povečala pojavnost CRAB. Ti podatki krepijo že tako skrb vzbujajoče razmere, ki se v številnih evropskih državah še slabšajo. Medtem ko so bili karbapenemi pogosto zadnji še učinkoviti antibiotiki za zdravljenje okužb, povzročenih z *A. baumannii*, je odpornost proti njim povzročila povečano uporabo kolistina kot zadnje izbire zdravljenja. Zato narašča tudi odpornost proti kolistinu (2).

Bakterije iz rodu *Acinetobacter* so nefermentativni, večinoma oportunistični, po Gramu negativni bacili, ki so sicer v okolju vseprisotni. *A. baumannii* ni omejen na bolnišnično okolje, najdemo ga tudi v drugih okoljskih virih, npr. v zemlji in na zelenjavi, pri ljudeh in živalih lahko kolonizira kožo, pa tudi žrelo. Kompleks *A. baumannii* (*Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter pittii* in *A. baumannii*) je med

več kot 50 vrstami iz rodu *Acinetobacter* klinično najpomembnejši. *A. baumannii* je odgovoren za približno 90 % kliničnih okužb, ki jih pri ljudeh povzročajo bakterije iz rodu *Acinetobacter* (1). Sposobnost preživetja v okolju in v neugodnih razmerah tem bakterijam omogoča obstojnost in širjenje v bolnišničnem okolju (3). *A. baumannii* je naravno odporen proti številnim antibiotikom, vključno z antibiotiki t. i. skupine Watch – antibiotikov z omejitvijo predpisovanja, kot jih je opredelila Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) v sklopu klasifikacije AWaRe (angl. *Access, Watch and Reserve*), v tej skupini antibiotikov so sicer tudi cefalosporini (5). Odpornost proti antibiotikom je posledica različnih mehanizmov: čezmerne ekspresije izlivnih črpalk, zmanjšane prepustnosti celične membrane in ekspresije različnih hidrolitičnih karbapenemaz. Izolati so odporni proti karbapenemom in drugim antibiotikom (4). CRAB je prepoznan kot bolnišnični patogen, ki ima velik javnozdravstveni pomen po vsem svetu. Je namreč razlog za omejene terapevtske možnosti, visoke stroške zdravljenja in je povezan z visoko obolevnostjo in umrljivostjo (6). SZO je CRAB uvrstila na seznam odpornih patogenov, proti katerim je potrebno prioriteto razvijanje novih protimikrobnih zdravil (7). CRAB po vsem svetu povzroča številne izbruhe pljučnice, bakteriemije in sepse, okužbe ran in sečil, zlasti med bolniki s pridruženimi boleznimi, predvsem pri tistih, ki se zdravijo v enotah intenzivne terapije (8).

METODE

Podatke o številu bolnikov z *A. baumannii* ali CRAB smo zajeli iz laboratorijskega informacijskega sistema MBL (SRC Infonet, Naklo) in nato analizirali s programom Excel (Microsoft). Podatke smo zbirali po posameznih laboratorijih, za vsako koledarsko leto posebej. Zaradi anonimnega zbiranja na ravni države ni bilo mogoče izločiti morebitnih dvojnikov, če je bil bolnik obravnavan v več regijah v istem koledarskem letu ali če sta preiskave za isto regijo opravljala dva mikrobiološka laboratorija. Pri številu bolnikov z izolatom (ne glede na odpornost) smo upoštevali en izolat na bolnika v koledarskem letu v imenovani populaciji. Analizirali smo: število bolnikov z izolatom iz kliničnih kužnin in število bolnikov z izolatom iz hemokultur. Kot CRAB smo šteli en izolat na bolnika v koledarskem letu med vsemi izolati. Število CRAB smo (glede na izvor vzorca) določali v treh populacijah izolatov: število bolnikov s CRAB iz kliničnih kužnin; število bolnikov s CRAB iz hemokultur in število bolnikov s CRAB iz kliničnih in nadzornih kužnin. Tak način se razlikuje od klasičnih analiz kumulativnih antibiogramov, kjer se upoštevajo samo prvi izolati bolnika. S tem načinom smo upoštevali vse bolnike z *A. baumannii*, tudi tiste, ki so imeli najprej npr. dobro občutljiv izolat, pozneje istega leta pa CRAB.

ANALIZA

Na podlagi podatkov iz kliničnih kužnin smo določili delež CRAB v vseh kliničnih kužninah in posebej v hemokulturah. Podatki o deležu CRAB v hemokulturah se lahko razlikujejo od podatkov EARS-Net, ker gre za drugačno opredelitev prvega izolata – pri EARS-Net so zajeti prvi izolati *A. baumannii* na bolnika v koledarskem letu ne glede na odpornost. Če CRAB ni prvi izolat *A. baumannii* iz hemokulture ali likvorja, v analizo EARS-Net ni zajet.

Podatek o številu CRAB iz kliničnih in nadzornih kužnin je namenjen opredelitvi števila bolnikov z osamljenim CRAB v Sloveniji, torej ugotavljanju bremena. Podatke

smo izrazili na število prebivalcev – torej število izolatov CRAb/100.000 prebivalcev. Podatki o številu prebivalcev so zajeti iz evidenc Statističnega urada Republike Slovenije (<https://www.stat.si/statweb>).

REZULTATI

V letih od 2017 do 2022 smo bakterijo *A. baumannii* iz kliničnih kužnin osamili pri 3215 bolnikih, CRAb pa pri 1084 bolnikih (33,7 %). Med 226 izolati *A. baumannii* iz hemokultur je 148 izolatov CRAb (65,5 %). V treh letih pred začetkom pandemije covid-19 (2017–2019) smo iz hemokultur osamili CRAb pri 32 bolnikih (39,5 %), iz vseh kliničnih kužnin pa pri 455 bolnikih (25,7 %). Med pandemijo (2020–2022) smo CRAb iz hemokultur osamili pri 116 bolnikih (80,0 %) in pri 629 bolnikih (43,5 %) iz vseh kliničnih kužnin. Rezultati za vsa leta so prikazani v Preglednici 1. Najvišji delež (86,7 %) izolatov CRAb iz hemokultur smo zaznali v letu 2022, najnižji delež (32,0 %) pa v letu 2018. Med izolati iz vseh kliničnih kužnin je CRAb dosegel najvišji delež (58,1 %) v letu 2021, najnižjega pa v letu 2020 (16,6 %). Deleži za vsa leta so prikazani v Preglednici 2.

Deleži izolatov CRAb iz kliničnih kužnin so se od leta 2017 do 2020 zniževali, in sicer s 34,0 % na 16,6 %, v letu 2021 pa smo opazili zelo strmo rast na 58,1 %. Deleži izolatov CRAb v hemokulturah so postopoma naraščali že od leta 2018. Leta 2017 je bil delež 46,9 %, 2018 je padel na 32,0 %, 2020 je znašal 40,0 %, že naslednje leto pa 84,0 %.

Najvišje breme CRAb smo tako zaznali v letu 2021, znašalo je 18,4 na 100.000 prebivalcev. Breme je bilo najnižje leta 2020, ko je znašalo 2,5 na 100.000 prebivalcev. Najvišjo vrednost bremena, ki smo jo izmerili s številom CRAb v vseh kliničnih in nadzornih kužninah, smo zaznali v letu 2021, ko je znašala 31,6 na 100.000 prebivalcev, najnižjo pa leta 2020, ko je breme znašalo 6,3 na 100.000 prebivalcev. V triletnem obdobju pred pandemijo je skupno breme bolnikov s CRAb znašalo 22 na 100.000 prebivalcev, v naslednjih treh letih pa 29,8 bolnika na 100.000 prebivalcev. Deleži in bremena za leta od 2017 do 2022 so prikazani v Preglednici 2.

Leta 2017 smo za del izolatov CRAb, ki so bili poslani na preiskave za preverjanje prisotnosti karbapenemaz, z molekularnimi metodami določili tip karbapenemaz. Potrdili smo prisotnost treh tipov: OXA-23, OXA-40 in OXA-58. V vseh letih je z več kot 50-odstotnim deležem prevladovala karbapenemaza tipa OXA-23, najvišji delež, 96,6 %, smo zaznali leta 2021, najnižji, 58,3 %, pa leta 2019. Karbapenemazo OXA-58 smo v vseh letih zaznali v manj kot 10-odstotnem deležu, kar je predstavljalo med najmanj 1 in največ 7 izolatov, v letu 2019 je bil torej ta delež 6,8 %. Karbapenemazo tipa OXA-40 smo v najvišjem deležu (35,0 %) zaznali v letih 2017 in 2019. Deleži za vse karbapenemaze v letih od 2017 do 2022 so prikazani v Preglednici 3 in na Sliki 3.

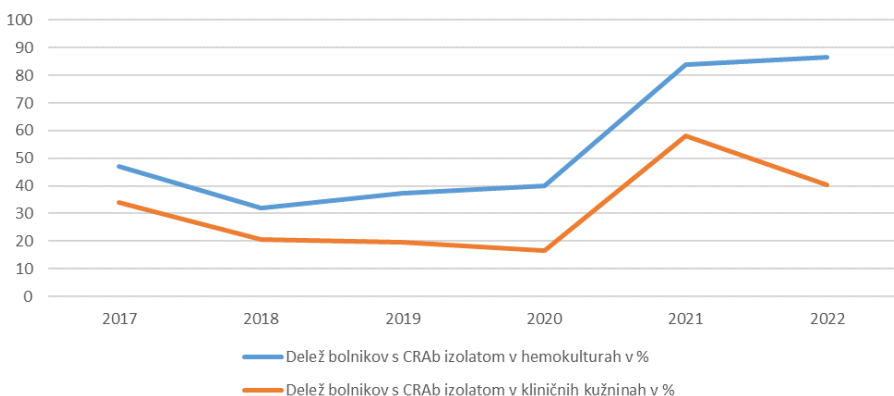
Preglednica 1. Število bolnikov z izolati *A. baumannii* in CRAb iz hemokultur in vseh kliničnih kužnin v letih od 2017 do 2022.

<i>Acinetobacter baumannii</i>	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Število bolnikov s CRAb izolatom v HK	15	8	9	6	84	26
Število bolnikov z izolatom <i>A. baumannii</i> v HK	32	25	24	15	100	30
Število bolnikov s CRAb izolatom v kliničnih kužninah	241	126	88	52	389	188
Število bolnikov z izolatom <i>A. baumannii</i> v vseh kliničnih kužninah	709	614	446	313	669	464
Število bolnikov s CRAb izolatom v kliničnih in nadzornih kužninah	448	282	219	132	667	364

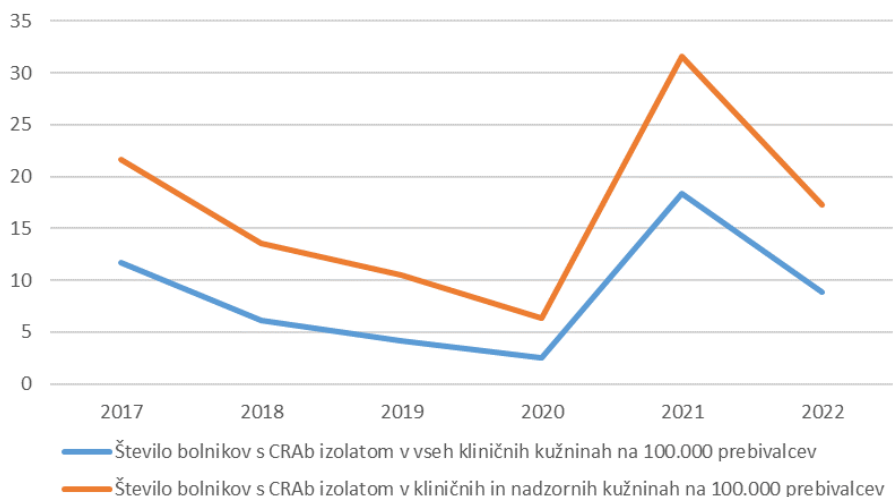
Preglednica 2. Deleži CRAb in število bolnikov s CRAb na 100.000 prebivalcev v letih od 2017 do 2022.

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Število prebivalcev Republike Slovenije	2065895	2066880	2080908	2095861	2108977	2107180
Delež bolnikov s CRAb izolatom v HK v %	46,9	32	37,5	40	84	86,7
Delež bolnikov s CRAb izolatom v kliničnih kužninah v %	34	20,5	19,7	16,6	58,1	40,5
Število bolnikov s CRAb izolatom v vseh kliničnih kužninah/100.000 prebivalcev	11,7	6,1	4,2	2,5	18,4	8,9
Število bolnikov s CRAb izolatom v kliničnih in nadzornih kužninah/100.000	21,7	13,6	10,5	6,3	31,6	17,3

Slika 1. Deleži izolatov CRAb iz hemokultur in iz vseh kliničnih kužnin v letih od 2017 do 2022.



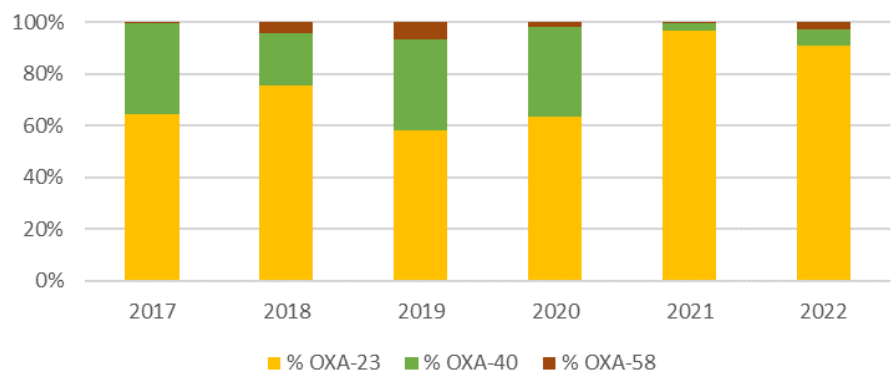
Slika 2: Število bolnikov s CRAb na 100.000 prebivalcev v kliničnih kužninah in vseh kužninah od 2017 do 2022.



Preglednica 3. Tip karbapenemaz pri delu slovenskih izolatov CRAb.

	Število testiranih izolatov	OXA-23	OXA-40	OXA-58
2017	223	64,6 (N 144)	35 (N 78)	0,4 (wN 1)
2018	123	75,6 (N 93)	20,3 (N 25)	4,1 (N 5)
2019	103	58,3 (N 60)	35 (N 36)	6,8 (N 7)
2020	49	63,3 (N 31)	34,7 (N 17)	2 (N 1)
2021	443	96,6 (N 428)	2,9 (N 13)	0,5 (N 2)
2022	152	90,8 (N 138)	6,6 (N 10)	2,6 (N 4)

Slika 3: Deleži posameznih tipov karbapenemaz pri izolatih CRAb v letih od 2017 do 2022.



RAZPRAVA

Trendi proti karbapenemom odpornih izolatov *A. baumannii* tako v Sloveniji kot tudi v Evropi so skrb vzbujajoči, ker odpornost proti karbapenemom povzroča veliko breme bolezni pri ranljivih hospitaliziranih bolnikih (9, 10, 11). Gre za porajajoč se, izredno aktualen problem, ki je zagotovo povezan tudi z lokalno razširjeno problematiko v državah Balkana. CRAb smo sicer v Sloveniji začeli opazovati že leta 2000, sprva posamezne primere, število je nato naraščalo. Prvi manjši izbruh smo zaznali v UKC Ljubljana leta 2009, retrospektivno smo takrat odkrili tudi prvi primer CRAb s karbapenemazo NDM v Sloveniji (12). V naslednjih letih smo v več bolnišnicah po Sloveniji ugotavljali vnose, predvsem z Balkana, in širjenje CRAb. Prvi večji izbruh z medregijskim širjenjem v Sloveniji je sledil leta 2011 v UKC Ljubljana (13). Pozneje smo opazovali vse pogostejše vnose predvsem z Balkana kot tudi regijsko in medregijsko širjenje. Po podatkih Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) je CRAb leta 2011 dosegel 11,0 % med prvimi izolati *A. baumannii*, leta 2016 pa 34,1 % (14). Do konca 2019 se je delež bolnikov s CRAb v kliničnih kužninah sicer postopoma zniževal, opazovali pa smo naraščanje števila bolnikov, koloniziranih s CRAb. Z naraščanjem števila bolnikov s covid-19 so tudi v več bolnišnicah začeli opazovati naraščanje primerov CRAb. Tako smo na primer v UKC MB ob koncu prvega vala sprva zaznali posamezne primere predvsem po Gramu negativnih bakterij, drugemu valu pa je sledil izbruh CRAb, ki so mu pozneje sledile še druge večkratno odporne bakterije (VOB). Tako je strmi rasti okuženih in posledično hospitaliziranih v drugi polovici 2020 sledila tudi strma rast VOB, med njimi predvsem CRAb. Z umirjanjem pandemije je tudi število izolatov CRAb upadlo (15). Povečano število VOB v UKC MB je bilo nedvomno močno povezano s pandemijo covid-19 in odseva v trendih, ki smo jih zaznali tudi v sklopu te raziskave. Ugotavljamo, da je delež CRAb v Sloveniji v letu 2021 strmo narasel, že naslednje leto pa je začel ponovno upadati. V Sloveniji je bilo predvsem v letu 2021 večje število hudo bolnih, veliko s hudimi okužbami pljuč, temu lahko pripišemo večje deleže s CRAb koloniziranih bolnikov kot tudi večje število CRAb v kliničnih kužninah. Zaradi visoke stopnje zasedenosti bolnišnic je bilo treba povečati število postelj na oddelkih za intenzivno terapijo (predvsem covidnih enot), pogosto z osebjem, ki je bilo preobremenjeno ali manj izkušeno (15,16). Neustrezna uporaba previdnostnih ukrepov za stike z bolniki s covidom-19, zlasti neoptimalna higiena rok, pa tudi kontaminacija in nezadostno čiščenje bolnišničnega okolja, so verjetno prispevali k neposrednemu ali posrednemu prenosu *A. baumannii* med bolniki. Navsezadnje je k temu morda prispevala tudi zmanjšana pozornost pri uporabi protimikrobnih zdravil, s posledično povečano uporabo rezervnih antibiotikov, tudi karbapenemov (17). Pandemija je imela izrazito negativen vpliv na pojavnost CRAb v Sloveniji, kar je razvidno iz trendov, prikazanih na Sliki 1 in Sliki 2. Razvidno je tudi, da je število izolatov CRAb iz hemokultur v letu 2022, ko je delež CRAb v kliničnih kužninah že začel upadati, še naprej ostajalo visoko. Skrb vzbujajoč ni bil samo delež, ampak tudi število proti karbapenemom odpornih izolatov rodu *Acinetobacter*, med katerimi je prevladoval *A. baumannii* (18). Abubakar in sodelavci so v opravljeni metaanalizi objav o vplivu covid-19 na pojavnost VOB sicer ugotavljali, da se je vpliv pandemije na okužbe s CRAb med raziskavami, vključenimi v analizo, razlikoval, kar je lahko odsev razlik v razširjenosti in trendu okužb s CRAb pred pandemijo oziroma v času pandemije ter razlik v učinkovitosti ukrepov za preprečevanje in obvladovanje okužb, izvedenih

med pandemijo. Kljub vsemu je večina objavljenih raziskav pokazala, da se je število okužb s CRAb med pandemijo povečalo, kar bi lahko glede na izsledke raziskav pripisali povečanju dejavnikov tveganja za okužbe s CRAb, vključno s povečano uporabo imunosupresivne terapije, uporabo invazivnih naprav in postopkov, kot so umetno predihavanje ter centralni in periferni katetri, in povečanemu številu sprejemov na oddelke za intenzivno terapijo. Zlasti v začetnih fazah pandemije je dobre prakse obvladovanja bolnišničnih okužb in širjenja večkratno odpornih bakterij ogrozilo pomanjkanje osebne varovalne opreme in oteženo izvajanje ukrepov za obvladovanje bolnišničnih okužb zaradi izrednih razmer, s čimer se je povečalo tudi tveganje za prenos CRAb (15, 19). Razlogov za trende, opažene med pandemijo, še ne moremo v celoti pojasniti, so pa zagotovo bili odvisni tudi od tega, katere VOB so bile v trenutku največjih obremenitev prisotne v zdravstvenih ustanovah. Tako nas je pandemija pravzaprav opomnila na ranljivost v izrednih razmerah. Zato moramo še več naporov vložiti v ukrepe, s katerimi preprečujemo širjenje VOB in bolnišničnih okužb: strogo upoštevanje higiene rok, čiščenje okolja, zagotavljanje in ustrezna uporaba osebne varovalne opreme, usposabljanje zdravstvenega osebja, ustrezni režimi izolacije koloniziranih bolnikov in spodbujanje smotrne rabe protimikrobnih zdravil. Raziskave sicer dokazujejo, da je širjenje CRAb mogoče učinkovito nadzorovati s svežnjem ukrepov, ki vključuje temeljito čiščenje okolja, tudi brez zapiranja oddelkov (17). Rezultat izvajanja vseh naštetih ukrepov je upad primerov CRAb v Sloveniji že v prvem letu po pandemiji. K temu pa zagotovo pripomore tudi odvzem nadzornih kužnin vsem bolnikom z dejavniki tveganja za kolonizacijo v skladu s priporočili komisij za obvladovanje bolnišničnih okužb (KOBO), saj s tem pomembno prispevamo k odkrivanju oseb, koloniziranih s CRAb in drugimi VOB.

ZAKLJUČEK

Pojavnost VOB v Sloveniji v zadnjih letih narašča. V letu 2021, med pandemijo covid-19, se je zgodila strma rast tako kolonizacije kot tudi okužb s CRAb. Okužbe se največkrat pojavijo v enotah intenzivne terapije. Spremljanje razmer na lokalni in nacionalni ravni ter na ravni Evropske unije bo ključnega pomena za spremljanje trendov v prihodnjih letih. Kljub velikim obremenitvam zdravstvenega sistema v času pandemije se je trend pojavnosti kolonizacije in okužb s CRAb pomembno znižal že v prvem letu po pandemiji, a če želimo trend naraščanja VOB omejiti, bodo potrebni nekateri ukrepi na državni ravni; mednje zagotovo spada tudi učinkovit sistem spremljanja in prijavljanja VOB v realnem času.

Navzkrižje interesov

Nihče izmed avtorjev nima navzkrižja interesov.

LITERATURA

1. Ayobami O, Willrich N, Suwono B, et al. The epidemiology of carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter* species in Europe: analysis of EARS-Net data from 2013 to 2017. *Antimicrob Resist Infect Control*; 2023;9(1):89 [cited 2023 Oct 20]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7304165/>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings – 8 December 2016 [internet]. Stockholm: ECDC; 2016 [cited 2023 Jul 27]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessmentcarbapenem-resistant-acinetobacter-baumannii-healthcare>.

-
3. Abdulzahra AT, Khalil MAF, Elkhatib WF. First report of colistin resistance among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates recovered from hospitalized patients in Egypt. *New Microbes New Infect.* 2018;26:53–8.
 4. Karah N, Sundsfjord A, Towner K, et al. Insights into the global molecular epidemiology of carbapenem non-susceptible clones of *Acinetobacter baumannii*. *Drug Resist Updat.* 2012;15(4):237–47.
 5. The Global Health Network [internet]. The antimicrobial resistance knowledge hub; c2009 – 2023. [cited 2023 Oct 17]. Dostopno na: <https://amr.tghn.org/aware/2021-aware-classification/>.
 6. Zhen X, Chen Y, Hu X, et al. The difference in medical costs between carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and non-resistant groups: a case study from a hospital in Zhejiang province, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(10):1989–94.
 7. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318–27.
 8. Kim UJ, Kim HK, An JH, et al. Update on the epidemiology, treatment, and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. *Chonnam Med J.* 2014;50(2):37–44.
 9. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629–55.
 10. Mestrovic T, Robles Aguilar G, Swetschinski LR, et al. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health.* 2022;7(11):897–913.
 11. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis [internet]. *Lancet Infect Dis.* 2019Jan;19 (1):56–66 [cited 2023 Oct 22]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6300481/pdf/main.pdf>.
 12. Pirš M, Cerar Kišek T, Kofol R, et al. Retrospective analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in a tertiary hospital. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 27th International Congress of Chemotherapy (ICC), Milan, Italy, 7–10 May 2011,17(4),S380–S381.
 13. Pirš M, Cerar Kišek T, Logar M, et al. Karbapenemaze pri *Acinetobacter baumannii* – izbruh v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana in prenosu v druge bolnišnice, Okužbe, povezane z zdravstvom: zbornik predavanj. 2013;149–159.
 14. Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila – SKUOPZ Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija; 2017[cited 2023 Oct 27]. Dostopno na: <https://imi.si/skuopz/>.
 15. Knez L, Petek D, Pulko A, et al. Večkratno odporne bakterije v bolnišnici, covid-19 v intenzivni terapiji in na covid-19 oddelkih, epidemiološki podatki in obravnava izbruhov. 13. Bedjaničev simpozij: zbornik predavanj. Maribor, 13. in 14. 10. 2023; c2023;111–8.
 16. Leo CG, Sabina S, Tumolo MR, et al. Burnout among healthcare workers in the COVID 19 Era: A review of the existing literature. *Front Public Health.* 2021;9:750529.
 17. Kinross P, Gagliotti C, Merk H, Plachouras D, Monnet DL, Högberg LD, EARS-Net Study Group. Large increase in bloodstream infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter* species during the first 2 years of the covid-19 pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021. *Euro Surveill.* 2022;27(46):pii=2200845 [cited 2023 Oct 22]. Dostopno na: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200845>.
 18. European Centre for Disease Prevention and Control- ECDC [internet] Surveillance Atlas of Infectious Diseases. [cited 2023 Oct 27]. Dostopno na: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
 19. Abubakar U, Al-Anazi M, Alanazi Z, et al. Impact of covid-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review. *J Infect Public Health.* 2023;16(3):320–31.

Andrej Golle,¹ Julija Germ,² Ingrid Berce,³ Maja Bombek Ihan,¹
Samo Jeverica,⁴ Anamarija Juriševič Dodič,⁵ Daša Kavka,⁶ Urška Kramar,¹
Veronika Križan Hergouth,² Polona Maver Vodičar,² Irena Piltaver,⁷ Mateja Pirš,²
Helena Ribič,⁸ Andrej Rojnik,⁶ Katja Seme,² Tanja Stojoska,⁹ Iztok Štrumbelj,¹⁰
Nataša Švent Kučina,² Viktorija Tomič,¹¹ Ivana Velimirovič,² Barbara Zdolšek,⁶
Tjaša Žohar Čretnik⁶

Pojavnost proti karbapenemom odpornega *Pseudomonas aeruginosa* – CRPs v Sloveniji v letih 2017–2022

*Incidence of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa –
CRPs in Slovenia in 2017–2022*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Pseudomonas aeruginosa*, okužbe, odpornost proti protimikrobnim zdravilom, pojavnost, karbapenemaze

Izhodišča: *Pseudomonas aeruginosa* je pogost povzročitelj okužb, povezanih z zdravstvom, predvsem pri bolnikih z oslabiljeno odpornostjo. Težave pri zdravljenju povzročata prirojena in pridobljena odpornost sevov *P. aeruginosa* proti številnim antibiotikom, vključno z odpornostjo zaradi izločanja karbapenemaz. V prispevku predstavljamo pojavnost bakterije *P. aeruginosa*, ki je odporen proti karbapenemom, v Sloveniji v letih 2017–2022.

Metode: Podatke o številu bolnikov z bakterijo *P. aeruginosa* in občutljivosti na testirane antibiotike smo pridobili iz laboratorijskega informacijskega sistema vseh

-
- ¹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor
 - ² Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana
 - ³ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Nova Gorica, Vipavska cesta 13, 5000 Nova Gorica
 - ⁴ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto
 - ⁵ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Vojkovo nabrežje 10, 6000 Koper
 - ⁶ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje
 - ⁷ Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec
 - ⁸ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj
 - ⁹ Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13A, 5290 Šempeter pri Gorici
 - ¹⁰ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota
 - ¹¹ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik
- Korespondenca: andrej.golle@nlzoh.si

slovenskih laboratorijev za klinično mikrobiologijo (11 laboratorijev). Upoštevali smo en izolat na bolnika v koledarskem letu (primoizolat) v času od 1. 1. 2017 do 31. 12. 2022. Zbrali smo podatke za tri skupine kužnin: hemokulture, vse klinične kužnine ter vse kužnine skupaj (klinične in nadzorne). Pri razvrstitvi podatkov smo se osredotočili na izolate s sočasno odpornostjo proti karbapenemom, piperacilinu s tazobaktamom in cefalosporinom (CRPs) ter podmnožico CRPs z dokazanimi karbapenemazami (CRPs-CP).

Rezultati: *P. aeruginosa* smo iz vseh kliničnih kužnin skupaj osamili pri 30.217 bolnikih; od tega pri 1718 bolnikih CRPs (5,7 %) in pri 483 bolnikih CRPs-CP (1,6 %). Iz hemokultur smo *P. aeruginosa* osamili pri 1165 bolnikih, od tega CRPs pri 108 bolnikih (9,3 %) in CRPs-CP pri 38 bolnikih (2,2 %). Število bolnikov s *P. aeruginosa* iz hemokultur se je od leta 2017 do 2022 povečalo s 141 na 223, delež CRPs pa se je zmanjšal z 10,6 % v 2017 na 6,7 % v 2022. Zmanjšal se je tudi delež CRPs-CP s 4,3 % v 2017 na 1,8 % v 2022. Podobno se je zmanjšal tudi delež CRPs-CP med izolati CRPs iz vseh kliničnih kužnin. Pri večini izolatov smo opredelili tip karbapenemaze, v vseh letih so prevladoval metalobetalaktamaze iz skupine VIM (> 90 %).

Zaključki: Odpornost *P. aeruginosa* se v opazovanem obdobju ni večala. Vendar se moramo zavedati, da se ta trend lahko tudi obrne, in dosledno upoštevati ukrepe bolnišnične higiene.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Pseudomonas aeruginosa* infections, antimicrobial resistance occurrence, carbapenemases

Background: *Pseudomonas aeruginosa* is a common cause of healthcare-associated infections, especially in immunocompromised patients. Intrinsic and acquired resistance of strains to many antibiotics, including resistance due to carbapenemases, causes difficulties in treatment. In this paper, we present the occurrence of carbapenem resistant *P. aeruginosa* in Slovenia in the period 2017-2022.

Methods: Data on the number of patients with *P. aeruginosa* and susceptibility to the tested antibiotics were obtained from the laboratory information system of all Slovenian clinical microbiology laboratories (11 laboratories). We included one isolate per patient per calendar year (primo isolate) from 1 January 2017 to 31 December 2022. We collected data for blood cultures, all clinical cases and all cases (clinical and control). When classifying the data, we focused on isolates with co-resistance to carbapenems, piperacillin/tazobactam and cephalosporins (CRPs) and a subset of CRPs with proven carbapenemases (CRPs-CP).

Results: *P. aeruginosa* was isolated from all clinical specimens of 30.217 patients; of these CRPs were found in 1.718 patients (5.7 %) and CRPs-CP in 483 patients (1.6 %). *P. aeruginosa* was isolated from blood cultures in 1.165 patients, including CRPs in 108 patients (9.3 %) and CRPs-CP in 38 patients (2.2 %). The number of patients with *P. aeruginosa* from blood cultures increased from 141 to 223 from 2017 to 2022, and the proportion of CRPs decreased from 10.6 % in 2017 to 6.7 % in 2022. The proportion of CRPs-CP also decreased from 4.3 % in 2017 to 1.8 % in 2022. Similarly, the proportion of CRPs-CPs among CRPs isolates from all clinical cases also decreased. The carbapenemase type was identified in the major-

ity of isolates, with the VIM group metalloβ-lactamases being the most common (more than 90 %).

Conclusions: *P. aeruginosa* resistance has not increased in the observed period. However, we must be aware that this trend can also be reversed and strictly follow hospital hygiene measures.

UVOD

Okužbe, ki jih povzročajo večkratno odporne bakterije (VOB), so naraščajoč zdravstveni problem, saj je njihovo zdravljenje manj učinkovito, zahteva daljšo bolnišnično obravnavo, povečata se obolevnost ter smrtnost in je tudi dražje (1, 2).

Pseudomonas aeruginosa je v okolju vseprisotna oportunistična patogeni bakterija, ki – zlasti kadar je obrambna sposobnost organizma lokalno ali v celoti okrnjena – lahko povzroča hude okužbe (3, 4). Bakterija *P. aeruginosa* je prirojeno odporna proti številnim protimikrobnim zdravilom, intrinzični odpornosti pa se pogosto pridruži še pridobljena. Zato je za zdravljenje psevdomonasnih okužb na voljo zelo omejen izbor zdravil (5, 6). Karbapenemi, ki imajo širok spekter delovanja, so zdravilo izbora za zdravljenje okužb, ki jih povzroča *P. aeruginosa*, odporen proti ostalim protipsevdomonasnim učinkovinam. V vse večjem obsegu se pri *P. aeruginosa* pojavlja odpornost tudi proti karbapenemom. Svetovna zdravstvena organizacija je zato leta 2017 uvrstila proti karbapenemom odporen *P. aeruginosa* na drugo mesto prednostne liste kritičnih VOB, za katere je potrebno razviti nova protimikrobna zdravila (7). Odpornost *P. aeruginosa* proti karbapenemom je lahko posredovana na več načinov. Lahko je posledica sočasnega delovanja več mehanizmov, tako npr. aktivnosti encima AmpC ob istočasni aktivnosti izlivnih črpalk, ki izločajo karbapeneme iz celice (8). Pogosto je vzrok izguba beljakovine porina OprD v zunanji membrani in posledično pojav odpornosti proti imipenemu (9). Za ta tip odpornosti je značilno, da je ohranjena občutljivost za druge betalaktamske antibiotike, ki so sicer učinkoviti proti *P. aeruginosa* (10).

Vse pogosteje je odpornost proti karbapenemom posredovana z encimi, ki sodijo v širšo skupino betalaktamaz. Betalaktamaze glede na zgradbo aktivnega mesta delimo v dve skupini, serinske betalaktamaze, ki imajo na aktivnem mestu aminokislino serin, in metalobetalaktamaze, ki imajo na aktivnem mestu dvovalentne katione, običajno Zn-ione (angl. *metallo-β-lactamase*, MBL) (11). Delitev je pomembna tudi s stališča zdravljenja, ker so bakterije z MBL odporne proti širšemu spektru protimikrobnih zdravil. Kadar betalaktamaze učinkovito hidrolizirajo karbapeneme, jih uvrščamo med karbapenemaze. V svetovnem merilu so pri *P. aeruginosa* najpogostejše karbapenemaze iz skupine MBL iz razreda B, za te je značilno, da učinkovito razgradijo vse betalaktame, razen aztreonama (11, 12). Geni, ki nosijo zapis zanje, so nameščeni kot kasete v integronih, kar jim omogoča učinkovito izražanje in horizontalno širjenje (13, 14). Pri *P. aeruginosa* so najbolj razširjene metalobetalaktamaze VIM (angl. *Verona integron-encoded metallo-β-lactamase*), IMP (angl. *Imipenemase*) in NDM (angl. *New Delhi metallo-β-lactamase*), pojavljajo pa se tudi druge, kot npr. GIM (angl. *Germany imipenemase*) in SPM (angl. *Sao Paulo metallo-β-lactamase*) (11, 13, 15, 16).

V raziskovalnih objavah med encimskimi tipi odpornosti proti karbapenemom pri *P. aeruginosa* zadnja leta opisujejo tudi serinske betalaktamaze iz razreda A,

zlasti iz skupin KPC (angl. *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) in GES (angl. *Guiana extended-spectrum beta-lactamase*), ter redkeje karbapenemaze razreda D – karbapenemaze OXA (11).

METODE

Podatke o številu bolnikov, pri katerih smo osamili *P. aeruginosa* iz kliničnih ali nadzornih kužnin, številu bolnikov z bakterijo *P. aeruginosa*, ki je odporen proti karbapenemom (CRPs), in številu bolnikov z bakterijo *P. aeruginosa*, ki izloča karbapenemazo (CRPs-CP), smo zajeli iz laboratorijskega informacijskega sistema MBL (SRC Infonet, Naklo). Analizirali smo jih s programom Excel (Microsoft). Podatke smo zbirali po posameznih laboratorijih (sedem regijskih oddelkov za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, mikrobiološki laboratorij Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik, mikrobiološki laboratorij Splošne bolnišnice Slovenj Gradec in mikrobiološki laboratorij Splošne bolnišnice dr. Franca Derganca Nova Gorica) v obdobju od 1. 1. 2017 do 31. 12. 2022. Sodelovalo je vseh 11 slovenskih laboratorijev za klinično mikrobiologijo. Vsak je razvrstil podatke po skupinah kužnin in izključil dvojnike, za vsako koledarsko leto posebej. Upoštevali smo en izolat na bolnika v koledarskem letu (primoizolat) v imenovani populaciji, in sicer v treh različnih skupinah kužnin: v hemokulturah (HK), v vseh kliničnih kužninah (VKK) ter skupaj v vseh kliničnih in nadzornih kužninah (klinične in nadzorne – VKN, nadzorne kužnine – NK). Na ravni države smo podatke nato združili anonimizirano, zaradi česar nismo mogli odstraniti morebitnih dvojnikov v primerih, ko je bil bolnik v istem koledarskem letu obravnavan v več regijah ali če sta preiskave za isto regijo v istem koledarskem letu opravljala dva mikrobiološka laboratorija.

Pri razvrstitvi podatkov smo se osredotočili na dve opredeljeni skupini izolatov *P. aeruginosa*, ki je bil odporen proti karbapenemom: 1) kratica CRPs v tej raziskavi pomeni izolate *P. aeruginosa*, odporne hkrati proti piperacilinu s tazobaktamom, imipenemu in/ali meropenemu ter ceftazidimu in/ali cefepimu, ne glede na to, ali je izolat izločal karbapenemaze; 2) kratica CRPs-CP označuje CRPs, ki izločajo karbapenemaze (17).

Pridobili smo podatke o skupnem številu izolatov *P. aeruginosa*, CRPs in CRPs-CP iz HK, VKK in VKN. Določili smo tudi breme bolnikov s CRPs na 100.000 prebivalcev, incidenco, kjer smo upoštevali podatke o številu prebivalcev Republike Slovenije, kot so dosegljivi na spletnem mestu Statističnega urada Republike Slovenije (<https://www.stat.si/statweb>).

REZULTATI

Prid,ni podatki o številu bolnikov, pri katerih smo osamili *P. aeruginosa* oz. CRPs in CRPs-CP po posamičnih letih in glede na skupino kužnin, so prikazani v preglednicah 1 in 2. Zajeto je bilo skupno 30.217 bolnikov, pri katerih smo osamili *P. aeruginosa* iz VKK.

Med vsemi izolati iz VKK je bilo 1718 CRPs (5,7 %), od tega 483 (28,1 %) CRPs-CP. Preglednici vsebujeta tudi podatke o CRPs in CRPs-CP, ki smo jih osamili pri bolnikih iz VKK in NK.

Iz HK smo osamili *P. aeruginosa* pri 1165 bolnikih, od tega CRPs pri 108 bolnikih (9,3 %). Delež sevov, ki izločajo karbapenemaze, je med CRPs znašal 35,2 % (38 bolnikov). Deleže izolatov iz HK prikazuje Preglednica 3.

Na osnovi podatkov smo izračunali incidenčne stopnje na število prebivalcev za posamično leto, prikazuje jih Preglednica 4.

Pri deležu CRPs-CP smo določili tudi vrste karbapenemaz. Prikazane so v Preglednici 5.

Preglednica 1. Število bolnikov s CRPs in število bolnikov s *Pseudomonas aeruginosa*, po letih in glede na opredelitev kužnin.

Število bolnikov po letih	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Skupaj
CRPs-izolat iz HK	15	23	21	12	22	15	108
PA-izolat iz HK	141	177	181	185	258	223	1165
CRPs-izolat VKK	294	276	257	233	370	288	1718
PA v VKK	4919	4949	5199	4500	5350	5300	30.217
CRPs-izolat v VKN	565	485	409	392	585	520	2956

CRPs – *P. aeruginosa*, odporen proti karbapenemom (ne glede na to, ali je izolat izločal karbapenemazo ali ne, smo šteli en izolat na bolnika); PA – *Pseudomonas aeruginosa*; HK – hemokulture; VKK – vse klinične kužnine; NK – nadzorne kužnine; VKN – vse klinične in nadzorne kužnine

Preglednica 2. Število bolnikov s CRPs-CP in število bolnikov s *Pseudomonas aeruginosa*, po letih in glede na vrsto kužnine.

Število bolnikov po letih	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Skupaj
CRPs-CP-izolat iz HK	6	6	11	5	6	4	38
PA-izolat iz HK	141	177	181	185	258	223	1165
CRPs-CP-izolat VKK	115	79	61	70	89	69	483
PA v VKK	4919	4949	5199	4500	5350	5300	30.217
CRPs-CP-izolat v VKK in NK	276	192	142	159	198	179	1146

CRPs-CP – *P. aeruginosa*, odporen proti karbapenemom in izloča karbapenemazo; PA – *Pseudomonas aeruginosa*; HK – hemokulture; VKK – vse klinične kužnine; NK – nadzorne kužnine; VKN – vse klinične in nadzorne kužnine.

Preglednica 3. Delež bolnikov, pri katerih smo izolirali CRPs oz. CRPs-CP iz hemokultur, po letih.

% bolnikov	2017	2018	2019	2020	2021	2022
CRPs v HK	10,6	13	11,6	6,5	8,5	6,7
CRPs-CP v HK	4,3	3,4	6,1	2,7	2,3	1,8

CRPs-CP – *P. aeruginosa*, odporen proti karbapenemom in izloča karbapenemazo; PA – *Pseudomonas aeruginosa*; HK – hemokulture

Preglednica 4. Število bolnikov s CRPs/100.000 prebivalcev in CRPs-CP/100.000 prebivalcev iz vseh kliničnih kužnin oz. iz seštevka vseh kliničnih in nadzornih kužnin, po letih.

	Število prebivalcev v RS (leto)					
	2.065.895 (2017)	2.066.880 (2018)	2.080.908 (2019)	2.095.861 (2020)	2.108.977 (2021)	2.107.180 (2022)
CRPs VKK	14,2	13,4	12,4	11,1	17,5	13,7
CRPs-CP VKK	5,6	3,8	2,9	3,3	4,2	3,3
CRPs VKK + NK	27,3	23,5	19,7	18,7	27,7	24,7
CRPs-CP VKK + NK	13,4	9,3	6,8	7,6	9,4	8,5

CRPs – *P. aeruginosa*, odporen proti karbapenemom; CRPs-CP – *P. aeruginosa*, odporen proti karbapenemom in izloča karbapenemazo; VKK – vse klinične kužnine; NK – nadzorne kužnine

Preglednica 5. Vrste karbapenemaz, ki smo jih potrdili pri CRPs-CP, po letih.

Struktura opredeljenih karbapenemaz v letih 2017–2022	Št. vseh testiranih	Št. VIM	% VIM	Št. NDM	% NDM	Št. drugo	% drugo
2017	274	270	98,5	3	0,4	1	0,4
2018	203	199	96,6	4	0,5	0	0
2019	169	163	95,9	6	1,2	0	0
2020	123	117	92,7	6	0	0	0
2021	108	100	90,7	4	0	4	0,9
2022	128	124	95,3	3	2,3	1	0
Vsota	1005	973	95,7	26	0,7	6	0,2

RAZPRAVA

P. aeruginosa je eden pomembnejših oportunističnih po Gramu negativnih bacilov, ki povzroča akutne in kronične okužbe v bolnišničnem okolju, zdravljenje pa je pogosto težavno (18–20). Izbor terapije je še posebno omejen, ko okužbo povzročajo izolati CRPs, zlasti tisti, ki izločajo karbapenemaze. Ti izolati so pogosto odporni proti karbapenemom in drugim betalaktamom, vključno z novjšimi kombinacijami inhibitorjev betalaktamaz in betalaktamov, pogosto pa tudi proti drugim skupinam protimikrobnih zdravil (21).

Epidemiološka situacija glede deleža CRPs med vsemi izolati *P. aeruginosa* je variabilna. Po podatkih EARS-Net za leto 2021 je med 29 državami, ki so poročale rezultate občutljivosti za invazivne izolate *P. aeruginosa*, zgolj v 5 državah delež CRPs < 5 %. V državah na vzhodu in jugovzhodu Evrope pa celo presega 50 %. EARS-Net poroča o negativnem trendu deleža odpornih izolatov *P. aeruginosa* proti antibiotikom piperacilinu s tazobaktamom, florokinolonom, ceftazidimu, karbapenemom, aminoglikozidom, vendar omenjajo precejšnje razlike med posameznimi državami (19).

Med epidemijo covid-19 je bilo zaradi zdravljenja bakterijskih okužb zaznано intenzivnejše empirično predpisovanje širokospektralnih antibiotikov. Rezultati nekaterih študij kažejo na povezavo med tem in višjo prevalenco VOB v bolnišnicah ob zaključku epidemije (22, 23). Iz Srbije poročajo o izrazitem naraščanju proti karbapenemom in fluorokinolonom odpornih bakterij v enotah intenzivnega zdravlje-

nja med letoma 2019 in 2021 (24). Rezultati tovrstnih spremljanj pa vendarle niso enotni, saj so iz nekaterih centrov poročali o nižji prevalenci VOB, kar pripisujejo poostrenim ukrepom za preprečevanje prenosa okužb, veljavnim v času epidemije v bolnišničnem okolju (18, 20, 22, 23, 25). Langford in sod. v metaanalizi ugotavljajo, da bi epidemija lahko vplivala na višjo prevalenco večkratno odpornih po Gramu negativnih bakterij, med po Gramu pozitivnimi bakterijami pa naj vpliva ne bi opazali. Omenjajo heterogenost rezultatov in neenotnost uporabljenih metod (26).

V Sloveniji smo med letoma 2017 in 2022 zaznali prehodno zviševanje števila bolnikov, pri katerih smo iz HK izolirali *P. aeruginosa* (141 v letu 2017, 185 v letu 2020 in 223 v letu 2022) (Preglednica 3). Delež CRPs med temi izolati je bil v letu 2022 nižji (6,7 %) v primerjavi z letom 2017 (10,6 %), v letih 2019–2022 smo imeli prehodno rast. Delež CRPs v VKK je v letu 2022 prav tako nekoliko nižji v primerjavi z letom 2017 (5,4 % in 6 %) (Graf 1). Delež CRPs-CP izolatov iz HK je na koncu opazovanega obdobja nižji (1,8 % leta 2022) v primerjavi z začetnim opazovanim letom (4,3 % leta 2017), delež CRPs-CP med vsemi CRPs v VKK je prav tako nekoliko nižji.

Podatki podobnih študij iz evropskih držav kažejo variabilne rezultate. Serrettiello in sod. poročajo o nižjem deležu proti imipenemu odpornega *P. aeruginosa* v letih 2015–2019 ter povišanju v letih 2020–2022, v primerjavi z letom 2019, vendar brez izrazitega povišanja deleža odpornih izolatov v celotnem časovnem obdobju (18). Petletna analiza iz Španije med letoma 2017 in 2022 kaže jasno nižjo prevalenco CRPs v letu 2022, vendar pa so v istem letu ugotavljali višji delež CRPs-CP. Z nadaljnjo analizo s sekvenciranjem celotnega genoma so ugotovili, da gre za širjenje hipervirulentnega klona ST235, ki izloča VIM-karbapenemazo (27). Prisotnost klona ST235 *P. aeruginosa* in tudi nekaterih drugih globalno razširjenih klonov, kot sta ST111 in ST654, povezanih s karbapenemazo tipa VIM, smo potrdili tudi v Sloveniji že pred obdobjem pandemije (28, 29).

Manj podatkov je na voljo o deležu *P. aeruginosa* pri bakteriemiji. Ng in sod. v pregledu literature ugotavljajo, da trend pred pandemijo in po njej med osmimi centri variira, saj nekateri poročajo o naraščanju ali stabilnem stanju, medtem ko v drugih centrih ugotavljajo upad, pri čemer gre za heterogene študije iz posameznih bolnišnic (20). Globalno sicer opisujejo trend naraščanja okužb, ki jih povzročata *P. aeruginosa*, kar deloma povezujejo z naraščajočimi dejavniki tveganja za okužbe (npr. naraščanje števila kroničnih bolezni, število bolnikov z vsadki, imunokompromitirani bolniki), deloma pa s težavno eradikacijo *P. aeruginosa* iz bolnišničnega okolja (20, 30).

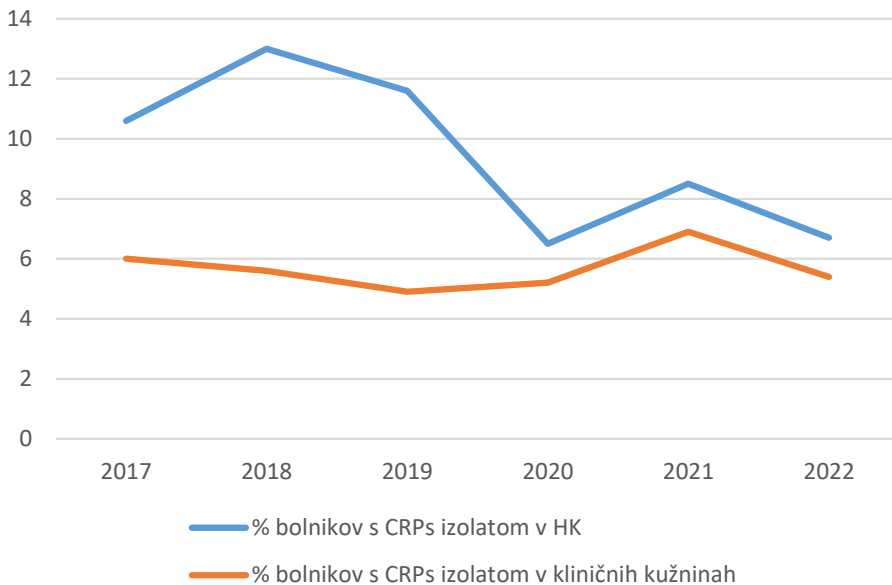
Med slovenskimi izolati *P. aeruginosa*, ki smo jih glede na smernice SKUOPZ opredelili kot CRPs in s fenotipskimi testi dokazali izločanje karbapenemaz, smo tip karbapenemaze opredelili pri več kot 99 % izolatov (Preglednica 5). V 90,7–98,5 % smo dokazali metalobetalaktamazo VIM, sledijo NMD in serinske karbapenemaze, ki se pojavljajo sporadično. Delež sevov CRPs, ki je izločal karbapenemaze (CRPs-CP), je bil 28,1 % (483/1718 bolnikov) med VKK oz. 35,2 % (38/108 bolnikov) med HK. Študije globalno navajajo delež CRPs-CP med CRPs od 30 do 69 %, kot izjemo omenjajo ZDA, kjer ta delež znaša le 2–3 % (31, 32). Kot najpogostejši tip karbapenemaz Gill in sod. v študiji, kjer je sodelovalo 12 držav, navajajo karbapenemaze tipa VIM in GES (33).

Pri nas prevladujejo karbapenemaze iz skupine B (metalobetalaktamaze) tipa VIM. Ta profil je neugoden zaradi ozkega nabora razpoložljive antibiotične terapije,

saj jih novejšje kombinacije betalaktamov z zaviralci betalaktamaz ne inhibirajo, npr. VIM-karbapenemaza omogoča odpornost proti kombinacijam imipenem-relebaktam in ceftazidim-avibaktam (31). *In vitro* so tovrstni izolati variabilno občutljivi za antibiotike iz drugih skupin (npr. kolistin, cefiderokol), v praksi bolnike zdravijo tudi s kombinacijo aztreonama in ceftazidima z avibaktamom (34).

Čeprav v letih 2017–2022 glede na incidenčne stopnje v Sloveniji ni bilo zaznane naraščanje CRPs in CRPs-CP iz kliničnih kužnin (Preglednica 4), je kljub trenutno stabilnemu stanju profil izolatov CRPs-CP neugoden zaradi prevladovanja sevov, ki izločajo metalobetalaktamaze. Ti encimi so nameščeni znotraj kromosoma bakterije v obliki mobilnih genetskih elementov in se lahko širijo horizontalno, tudi med bakterijami različnih vrst (11). Globalni trendi nakazujejo naraščanje okužb s *P. aeruginosa*. Trend se lahko obrne tudi v slovenskih bolnišnicah, zato je nujno dosledno upoštevanje ukrepov bolnišnične higiene, s katerimi lahko omejimo prenose *P. aeruginosa* med bolniki.

Graf 1. Delež bolnikov z izolatom CRPs v hemokulturah (modro) in izolatom CRPs v vseh kliničnih kužninah (oranžno) v letih 2017–2022.



ZAKLJUČEK

Pseudomonas aeruginosa uvrščamo med oportunistične, vseprisotne patogene, že prirojeno je odporen na številna protimikrobna zdravila, ima pa veliko sposobnost razvoja adaptivne in pridobljene odpornosti. Izbor terapije je zato že pri divjem tipu omejen, naraščanje pridobljene odpornosti tudi proti karbapenemom pa dodatno otežuje zdravljenje. V letih 2017–2022 med izoliranimi sevi nismo opazili naraščanja odpornosti proti karbapenemom, incidenca odpornih sevov in sevov, ki izločajo karbapenemaze, je bila na koncu opazovanega obdobja (leta 2022) celo nekoliko nižja kot na začetku (2017). V tem času se je nekoliko znižal tudi delež sevov, ki izlo-

čajo karbapenemaze, skrb vzbujajoče pa je, da je ta višji med sevi, ki smo jih osamili iz HK, v primerjavi s sevi, ki smo jih osamili iz VKK. Prav tako neugoden je podatek, da večina sevov izloča karbapenemaze iz razreda metalobetalaktamaz tipa VIM ali NDM. Te so običajno povezane z večkratno odpornostjo in praviloma odporne tudi proti novejšim kombinacijam betalaktamov z zaviralci betalaktamaz. Ugotavljamo, da je stanje trenutno stabilno, zaradi narave opredeljenih betalaktamaz in možnosti njihovega horizontalnega širjenja je nujno dosledno upoštevanje ukrepov bolnišnične higiene, s čimer preprečimo oz. omejimo klonalno širjenje VOB.

LITERATURA

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–655.
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. Gellatly SL, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog Dis* 2013;67:159–73.
4. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, et al. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context*. 2018;7:212527.
5. Breidenstein EB, de la Fuente-Nunez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol* 2011;19:419–26.
6. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:306–13.
7. WHO Media Center. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. World Health Organization, 2017 [cited 2022 Jun 30]. Dostopno na: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
8. El Amin N, Giske CG, Jalal S, et al. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*: alterations of porin OprD and efflux proteins do not fully explain resistance patterns observed in clinical isolates. *APMIS*. 2005;113:187–96.
9. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2006;43Suppl 2:49–56.
10. Meletis G, Exindari M, Vavatsi N, et al. Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Hippokratia* 2012;16:303–7.
11. Yoon EJ, Jeong SH. Mobile Carbapenemase Genes in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol*. 2021;12:614058.
12. Tsakris A, Poulou A, Kristo I, et al. Large dissemination of VIM-2-metallo-(beta)-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* strains causing health care-associated community-onset infections. *J Clin Microbiol*. 2009;47:3524–9.
13. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, et al. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin microbiol rev*. 2005;18:306–25.
14. Liakopoulos A, Mavroidi A, Katsifas EA, et al. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* from central Greece: molecular epidemiology and genetic analysis of class I integrons. *BMC Infect Dis* 2013;13:505.
15. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin microbiol rev*. 2007;20:440–58.
16. Hong DJ, Bae IK, Jang IH, Jeong SH, Kang HK, Lee K. Epidemiology and Characteristics of Metallo-beta-Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Chemother* 2015;47:81–97.
17. SKUOPZ. Pirš M, Štrumbelj I, Lejko – Zupanc T, Mrvič T. Dokument SKUOPZ 003. Enterobakterije, *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeruginosa* – označevanje večkratno odpornih izolatov in okrajšave preiskav nadzornih kužnin, 2. izdaja; 2022 [cited 2023 Nov 10]. Dostopno na: <https://imi.si/skuopz>.
18. Serrettiello E, Manente R, Dell'Annunziata F, et al. Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* before and during the COVID-19 Pandemic. *Microorganisms*. 2023;11(8):1918. Published 2023 Jul 28. doi:10.3390/microorganisms11081918.
19. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023.

-
20. Ng QX, Ong NY, Lee DYX, Yau CE, Lim YL, Kwa ALH, Tan BH. Trends in *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa) Bacteremia during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *Antibiotics* (Basel). 2023;12(2):409.
 21. Giani T, Arena F, Pollini S, et al. Italian nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* from invasive infections: activity of ceftolozane/tazobactam and comparators, and molecular epidemiology of carbapenemase producers. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(3):664–671.
 22. Clancy CJ, Buehrle DJ, Nguyen MH. PRO: The COVID-19 pandemic will result in increased antimicrobial resistance rates. *JAC Antimicrob Resist*. 2020;2(3):dlaa049.
 23. Rehman S. A parallel and silent emerging pandemic: Antimicrobial resistance (AMR) amid COVID-19 pandemic. *J Infect Public Health*. 2023;16(4):611–617.
 24. Despotovic A, Milosevic B, Cirkovic A, Vujovic A, Cucanic K, Cucanic T, Stevanovic G. The Impact of COVID-19 on the Profile of Hospital-Acquired Infections in Adult Intensive Care Units. *Antibiotics* (Basel). 2021;10(10):1146.
 25. Reynolds D, Kollef M. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Update. *Drugs*. 2021;81(18):2117–2131.
 26. Langford BJ, Soucy JR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, Bertagnolio S, Raybardhan S, MacFadden DR, Daneman N. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2023 Mar;29(3):302–309.
 27. Sastre-Femenia MÀ, Fernández-Muñoz A, Gomis-Font MA, Taltavull B, López-Causapé C, Arca-Suárez J, Martínez-Martínez L, Cantón R, Larrosa N, Oteo-Iglesias J, Zamorano L, Oliver A; GEMARA-SEIMC/CIBERINFEC *Pseudomonas* study Group. *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic susceptibility profiles, genomic epidemiology and resistance mechanisms: a nation-wide five-year time lapse analysis. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;34:100736.
 28. Golle A. Molekularna karakterizacija proti karpabenemom odpornih sevov bakterije *Pseudomonas aeruginosa* iz kužnin in okolja [na spletu]. Doktorska disertacija. Maribor: Univerza v Mariboru. 2019 [cited 2023 Nov 15]. Dostopno na: <https://dk.um.si/izpisGradiva.php?lang=slv&id=73210>.
 29. Golle A, Janezic S, Rupnik M. Low overlap between carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* genotypes isolated from hospitalized patients and wastewater treatment plants. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186736.
 30. Gerver SM, Nsonwu O, Thelwall S, Brown CS, Hope R. Trends in rates of incidence, fatality and antimicrobial resistance among isolates of *Pseudomonas* spp. causing bloodstream infections in England between 2009 and 2018: Results from a national voluntary surveillance scheme. *J. Hosp. Infect*. 2022;120:73–80.
 31. Reyes J, Komarow L, Chen L, et al. Global epidemiology and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and associated carbapenemases (POP): a prospective cohort study. *Lancet Microbe*. 2023;4(3):e159–e170.
 32. Vallabhaneni S, Huang JY, Grass JE, et al. Antimicrobial Susceptibility Profiles To Predict the Presence of Carbapenemase Genes among Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *J Clin Microbiol*. 2021;59(6):e02874–20.
 33. Gill CM, Aktap E, Alfouzan W, et al. The ERACE-PA Global Surveillance Program: Ceftolozane/tazobactam and Ceftazidime/avibactam in vitro Activity against a Global Collection of Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(12):2533–2541.
 34. Yusuf E, Bax HI, Verkaik NJ, van Westreenen M. An update on eight »new« antibiotics against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Clin Med*. 2021;10(5):1068.

Iztok Štrumbelj,¹ Katja Seme,² Leon Marič,³ Veronika Križan Hergouth,² Helena Ribič,⁴ Anamarija Juriševič Dodič,⁵ Andrej Golle,³ Andrej Rojnik,⁶ Barbara Zdolšek,⁶ Daša Kavka,⁶ Ingrid Berce,⁷ Irena Piltaver Vajdec,⁸ Ivana Velimirovič,² Maja Bombek Ihan,³ Nataša Švent Kučina,² Polona Maver Vodičar,² Samo Jeverica,⁹ Tanja Stojoska Shurbanovska,¹⁰ Tjaša Žohar Čretnik,³ Viktorija Tomič,¹¹ Mateja Pirš²

Pojavnost bakterije *Escherichia coli* z ESBL v Sloveniji v letih 2017–2022

Incidence of ESBL Escherichia coli in Slovenia, 2017–2022

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ESBL, *Escherichia coli*, covid-19, incidenca, breme, okužbe, povezane z zdravstvom

Izhodišča: *Escherichia coli* je najpogostejša povzročiteljica okužb krvi in drugih okužb. Izolati z betalaktamazami razširjenega spektra (ESBL) so odporni proti številnim antibiotikom. Namen prispevka je bil zbrati podatke o deležu in trendih gibanja števila izolatov *E. coli* z ESBL in brez za Slovenijo v obdobju pred in med pandemijo covid-19. **Metode:** Analizirali smo podatke o številu pacientov z izolati *E. coli* z ESBL in brez iz laboratorijskega informacijskega sistema. Izolati so bili iz hemokultur ter drugih kliničnih in nadzornih kužnin iz let 2017–2022, iz vseh slovenskih regij.

Rezultati: V tem obdobju se je zmanjšalo število in delež izolatov *E. coli* z ESBL. Število izolatov *E. coli* brez ESBL se je povečalo. Delež izolatov z ESBL iz

¹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

² Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

³ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za mikrobiološke raziskave, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

⁴ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

⁵ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Vojkovo nabrežje 10, 6000 Koper

⁶ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

⁷ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Nova Gorica, Vipavska cesta 13, 5000 Nova Gorica

⁸ Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

⁹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

¹⁰ Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13A, 5290 Šempeter pri Gorici

¹¹ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

Korespondenca: iztok.strumbelj@nlzoh.si

hemokultur je bil statistično značilno večji kot delež izolatov z ESBL v drugih kliničnih kužninah.

Zaključek: Kljub izjemno težkim okoliščinam med pandemijo covid-19 se je delež izolatov *E. coli* z ESBL v Sloveniji v tem obdobju zmanjšal.

ABSTRACT

KEY WORDS: ESBL, *Escherichia coli*, COVID-19, incidence, burden, healthcare-associated infections

Background: *Escherichia coli* is the most common cause of bloodstream and other infections. *E. coli*-ESBL isolates are resistant to many antibiotics. The aim of our study was to collect data on the proportions and trends of *E. coli* isolates with and without ESBL in Slovenia, in the period before and during the COVID-19 pandemic.

Methods: Data on the number of patients with *E. coli* isolates with and without ESBL from the laboratory information system were analyzed. The *E. coli* isolates were from blood cultures and from other clinical and surveillance samples from years 2017 to 2022, from all Slovenian regions.

Results: The proportion and number of ESBL isolates among all clinical *E. coli* isolates decreased during this period. The number of non-ESBL *E. coli* isolates increased. The proportion of *E. coli*-ESBL isolates from blood cultures was statistically significantly higher than the proportion of *E. coli*-ESBL in other clinical specimens.

Conclusion: Despite extremely difficult circumstances during COVID-19 pandemic, the proportion of *E. coli*-ESBL decreased during this period.

IZHODIŠČA

Escherichia coli je na prvem mestu med bakterijami, ki povzročajo različne okužbe človeka; okužbe izvirajo iz domačega okolja ali so del okužb, povezanih z zdravstvom (1). Pomembna je tudi pri hišnih in farmskih živalih, ptičih in v drugih okoljih; celostno je za obvladovanje mikrobne odpornosti potreben pristop »eno zdravje«, ki poudarja povezanost različnih področij (2, 3). V prispevku obravnavamo odpornost sevov *E. coli*, ki so povzročitelji zunajčrevesnih okužb – označuje jih kratica ExPEC (angl. *extraintestinal pathogenic E. coli*) (1). Sevi ExPEC povzročajo različne okužbe, najpogosteje okužbe sečil, krvi, okužbe v trebuhu in druge (1).

V prispevku obravnavamo večkratno odpornost, ki jo označuje kratica ESBL (angl. *extended-spectrum β -lactamases*) (4–6). Bakterije lahko izločajo različne encime betalaktamaze, ki razgrajujejo številne betalaktamske antibiotike (betalaktamaze razširjenega spektra); ker so geni za te encime zelo pogosto na različnih prenosnih genetskih elementih, ki hkrati kodirajo tudi odpornosti proti drugim skupinam antibiotikov, so bakterije z ESBL odporne proti številnim antibiotikom (1,4). Okužbe z *E. coli*, ki izločajo ESBL, so povezane z večjo umrljivostjo, daljšo hospitalizacijo in višjimi stroški zdravljenja (6).

Za *E. coli*, zlasti za seve z ESBL, je značilno, da sta tako patogenost kot odpornost pogosto povezani s širjenjem uspešnih »klonov« ExPEC (7–11). Izolati brez ESBL običajno sodijo v veliko število različnih sekvenčnih tipov (ST) MLST (angl. *multi-locus sequence typing*), izolati z ESBL pa praviloma v manj kot 10 ST, med katerimi globalno močno prevladuje ST131, katerega hkratno širjenje po nekaj

celinah so odkrili leta 2008, nato pa retrogradno ugotovili, da se je začel širiti že leta 2003 (7). Deli populacij ST131 so občutljivi za antibiotike, a hitro širjenje ST131 se je začelo, ko so sevi ST131 pridobili odpornost proti kinolonom in malo pozneje še ESBL (4, 7). Značilnost sevov ST131 je, da so virulentni – imajo številne kombinacije genov za virulenco; sposobni so prenašanja s človeka na človeka; v črevesju ostanejo dolgo časa; v veliki večini so odporni proti mnogim antibiotikom (7). To jim daje primerjalno prednost, zato se je ST131 globalno razširil (4, 7). Domnevamo, da je povzročil naglo povečanje deležev ESBL v Sloveniji že leta 2010, ko se je delež *E. coli* z ESBL v ambulantnih in bolnišničnih izolatih iz seča v enem letu povečal za 25 %; regionalno so bile spremembe deležev ponekod izjemno velike; velika večina izolatov je izvirala od pacientov, starejših od 65 let, prevladovala so ženske (10).

Nedavno objavljeni rezultati 42 invazivnih izolatov iz leta 2021 iz dveh slovenskih regij kažejo, da ST131 med invazivnimi izolati *E. coli* z ESBL prevladuje tudi pri nas (11). Kar 32 od teh 42 izolatov (78 %) je sodilo v ST131, ostalih 10 izolatov se je razporedilo v 5 drugih ST (11). Med geni za ESBL-encime v tej zbirki izolatov so prevladovali geni za CTX-M-15 in CTX-M-27, kot je običajno tudi pri globalnih zbirkah izolatov ST131 (7, 11).

Napačno bi bilo misliti, da je sekvenčni tip MLST ST131 klon v ožjem pomenu besede – gre za skupno genetsko osnovo glede fragmentov sedmih »hišnih« genov, a sevi se med seboj v mnogočem razlikujejo – tako glede števila in vrste genov za virulenco kot v seštevku genov za mikrobno odpornost. Združba genov na kromosomu in predvsem na različnih prenosnih genetskih elementih jim omogoča hitro prilagajanje (7–9).

Osnovni način širjenja *E. coli* z ESBL je v družinah ali socialnih zavodih, kjer se v črevesju članov določene skupine lahko pojavi enaka *E. coli* z ESBL, ki tam lahko ostane več mesecev (8, 9). Nekateri zbolijo, drugi ne – rekordni opisani čas od okužbe prvega nosilca *E. coli* z ESBL do okužbe družinskega člana je 6 let; izolati, osamljeni pri posameznikih iz različnih družin, se med seboj razlikujejo (8). Prenašajo se tudi s pacienta na pacienta, in ker so v bolnišnicah pod selekcijskim pritiskom antibiotikov, so deleži *E. coli* z ESBL v bolnišnicah običajno večji; včasih povzročijo bolnišnične izbruhe (5).

NAMEN

V tem prispevku smo za Slovenijo želeli prikazati letno gibanje števila izolatov ExPEC z ESBL in brez v obdobju 2017–2022, v različnih skupinah kužnin. Izračunali smo deleže izolatov z ESBL. Beseda breme se v tem prispevku nanaša izključno na število izolatov (absolutno ali izraženo na 100.000 prebivalcev – incidenčna stopnja). Zdravstveno, socialno in finančno breme teh izolatov ni tema tega prispevka. Eden od ciljev je bila tudi primerjava števil in deležev izolatov *E. coli* z ESBL pred in med pandemijo covid-19.

METODE

V raziskavi smo iz laboratorijskega informacijskega sistema MBL (SRC Infonet, Nako) zbrali podatke o številu pacientov z izolati *E. coli*, osamljenimi iz vzorcev pacientov in poslanih v mikrobiološke laboratorije v vseh slovenskih regijah (podatki s sedmih regijskih oddelkov za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija

za zdravje, okolje in hrano, Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Splošne bolnišnice Slovenj Gradec in Splošne bolnišnice dr. Franca Derganca Nova Gorica) v obdobju od 1. 1. 2017 do 31. 12. 2022. Sodelovalo je vseh 11 slovenskih laboratorijev za klinično mikrobiologijo.

Kužnine, ki so bile vir izolatov in so zajete v prispevku, smo okrajšali takole: HK pomeni »hemokultura«, DKK »druga klinična kužnina« in VKK »vse klinične kužnine«. VKK so vsota HK in DKK, daljši sinonim VKK je »izolati *E. coli* iz kliničnih kužnin«. »Izolat« vedno pomeni »izolat bakterije *E. coli*«, saj se vsebina prispevka nanaša le nanjo.

Pri številu pacientov z izolatom *E. coli* (ne glede na prisotnost ali odsotnost ESBL) smo upoštevali en izolat *E. coli* na pacienta v koledarskem letu, a ne nujno prvi; izolati iz HK so imeli prednost pred izolati iz DKK, ti pa pred izolati iz nadzornih kužnin; izolati z ESBL pred izolati brez ESBL. Posledično so na primer v številkah zajeti vsi pacienti z izolatom ESBL iz HK (prednostni izolati), izolat iz nadzorne kužnine pa je bil upoštevan le, če pacient ni imel kliničnih izolatov ESBL. Vsak od 11 laboratorijev je razvrstil podatke po skupinah kužnin in izključil dvojnike, za vsako koledarsko leto posebej. Anonimne tabele številke smo nato združili v eno. Zaradi anonimnega zbiranja ni bilo mogoče izločiti morebitnih dvojnikov v primerih, ko je bil pacient v istem koledarskem letu obravnavan v več regijah ali v več mikrobioloških laboratorijih.

Zaradi potrebe po kratkem opredeljevanju v tabelah smo prisotnost/odsotnost ESBL označili z znaki plus, minus in plus-minus: ESBL+ pomeni prisotnost, ESBL- odsotnost ESBL. ESBL± označuje vse izolate, vsoto izolatov z ESBL in brez, pomeni isto kot »vsi izolati *E. coli*«.

Delež ESBL je matematično odvisen od števila izolatov ESBL+ in števila ESBL-. Izračunamo ga z ulomkom: v števcu je število ESBL+, v imenovalcu pa vsota števila ESBL+ in števila ESBL-. Za izražanje deleža ESBL v odstotkih delež množimo s 100.

Podatke smo analizirali s programom Excel (Microsoft). Za namen opredelitve bremena izolatov ESBL+ smo podatke o številu izolatov ESBL+ iz kliničnih in nadzornih kužnin izrazili tudi na 100.000 prebivalcev v tekočem letu v Republiki Sloveniji (incidenčna stopnja); pri tem smo upoštevali število prebivalcev Slovenije po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije od 2017 do 2022 (zaporedoma 2.065.895, 2.066.880, 2.080.908, 2.095.861, 2.108.977 in 2.107.180 prebivalcev) (12). Pri primerjavi 1. in 2. triletja smo uporabili povprečno letno število prebivalcev Slovenije v 1. in 2. triletju (2.071.228 in 2.104.006).

Rezultati v tabelah so izraženi kot število izolatov, kot delež v odstotkih ali kot indeks. Indeksi let 2018–2022 se nanašajo na začetno stanje leta 2017, ki smo ga opredelili kot 100. Indeksi ostalih let so količniki števila izolatov v danem letu in števila izolatov v letu 2017, pomnoženo s 100.

Pri izbranih spremenljivkah, ki primerjalno predstavljajo deleže, smo izračunali tudi p-vrednosti za ugotavljanje statistične značilnosti sprememb; za izračun p-vrednosti smo uporabili program MedCalc, ki po priporočilih Campbella in Richardsona uporablja test N-1 hi-kvadrat (13). Za statistično značilno razliko deležev smo vzeli vrednost $p < 0,05$ (13).

REZULTATI

Rezultati posameznih let od 2017 do 2022 so zbrani v Preglednici 1, nekateri so prikazani tudi na slikah. Slika 1 predstavlja vrstici Š in U, Slika 2 pa vrstici P in S Preglednice 1.

Preglednica 1. Števila, indeksi in deleži izolatov *Escherichia coli*, glede na kužnino izvora in status ESBL, 2017–2022. Okrajšave: HK pomeni »hemokultura«, DKK »druga klinična kužnina« in VKK »vse klinične kužnine« (vsota HK in DKK). ESBL+ pomeni prisotnost, ESBL– odsotnost ESBL. ESBL ± označuje vse izolate, vsoto z ESBL in brez. Indeksi 2018–2022 se nanašajo na začetno stanje leta 2017, ki smo ga opredelili kot indeks 100.

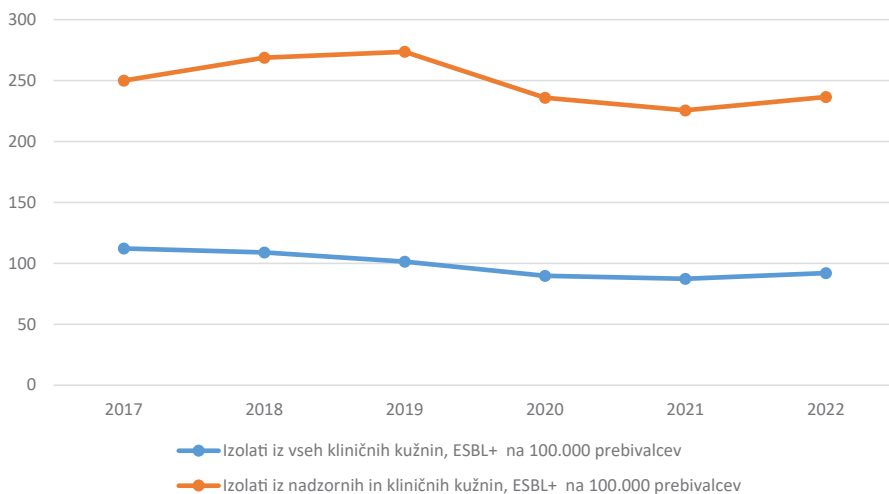
Vrstica	Opredelitev izolatov, indeksov in deležev	2017	2018	2019	2020	2021	2022
A	Izolati iz HK, ESBL+	177	187	162	165	148	155
B	Izolati iz HK, ESBL–	1279	1496	1465	1474	1539	1516
C	Izolati iz HK, ESBL ±	1456	1683	1627	1639	1687	1671
Č	Indeks izolatov iz HK, ESBL+ (pretvorba vrstice A v indeks)	100,0	105,6	91,5	93,2	83,6	87,6
D	Indeks izolatov iz HK, ESBL– (pretvorba vrstice B v indeks)	100,0	117,0	114,5	115,2	120,3	118,5
E	Izolati iz DKK, ESBL+	2141	2064	1946	1718	1694	1783
F	Izolati iz DKK, ESBL–	20.936	22.145	22.521	19.654	22.539	23.645
G	Izolati iz DKK, ESBL ±	23.077	24.209	24.467	21.372	24.233	25.428
H	Indeks izolatov iz DKK, ESBL+ (pretvorba vrstice E v indeks)	100,0	96,4	90,9	80,2	79,1	83,3
I	Indeks izolatov iz DKK, ESBL– (pretvorba vrstice F v indeks)	100,0	105,8	107,6	93,9	107,7	112,9
J	Izolati iz VKK, ESBL+	2318	2251	2108	1883	1842	1938
K	Izolati iz VKK, ESBL–	22.215	23.641	23.986	21.128	24.078	25.161
L	Izolati iz VKK, ESBL ±	24.533	25.892	26.094	23.011	25.920	27.099
M	Nadzorni izolati, ESBL+	2849	3303	3586	3064	2916	3046
N	Nadzorni in klinični ESBL+ izolati	5167	5554	5694	4947	4758	4984
O	Delež nadzornih izolatov med vsemi ESBL+ izolati (%)	55,1	59,5	63	61,9	61,3	61,1
P	Delež ESBL+ med izolati iz HK (%)	12,2	11,1	10	10,1	8,8	9,3
R	Delež ESBL+ med izolati iz DKK (%)	9,3	8,5	8,0	8,0	7,0	7,0
S	Delež ESBL+ med izolati iz VKK (%)	9,4	8,7	8,1	8,2	7,1	7,2
Š	Izolati ESBL+ samo iz VKK / na 100.000 prebivalcev	112,2	108,9	101,3	89,8	87,3	92
T	Izolati ESBL+ samo iz nadzornih kužnin na 100.000 prebivalcev	137,9	159,8	172,3	146,2	138,3	144,6
U	Izolati ESBL+ iz VKK in nadzornih kužnin na 100.000 prebivalcev	250,1	268,7	273,6	236	225,6	236,5

V Preglednici 1 so prikazani rezultati skupno 171.313 izolatov *E. coli*, od tega je 152.549 izolatov iz kliničnih kužnin, 18.764 pa iz nadzornih. Med vsemi izolati

je bilo 31.104 izolatov ESBL+, od tega 12.340 iz kliničnih kužnin. V izvidu nadzornih kužnin laboratoriji poročamo le o ESBL+ izolatih, zato so iz nadzornih kužnin upoštevani le ti izolati. Spremembe v pogostosti tako populacije ESBL+ kot ESBL- vplivajo na delež ESBL+, zato smo predstavili rezultate vsake populacije posebej in njenega seštevka.

Povprečno letno breme izolatov ESBL+ na 100.000 prebivalcev (incidenčna stopnja) v celotnem obdobju je bilo 98,5 za VKK, 149,8 za nadzorne kužnine in 248,3 za seštevke VKK in nadzornih kužnin. Breme po posameznih letih je prikazano na Sliki 1. Delež od celotnega bremena izolatov ESBL+, ki smo ga osamili le z nadzornimi kužninami, je znašal od najmanj 55,1 % v letu 2017 do največ 63 % v letu 2019.

Slika 1. Breme izolatov *E. coli* ESBL+, izraženo s številom izolatov ESBL+ na 100.000 prebivalcev, v vseh kliničnih kužninah (spodnja krivulja) in v kliničnih in nadzornih kužninah skupaj (zgornja krivulja), 2017–2022.



Delež izolatov ESBL+ v celotni 6-letni populaciji izolatov iz HK je bil 10,2 % (994/9763), iz DKK pa 7,9 % (11.346/142.786).

Izolati iz HK imajo večji delež ESBL+ kot izolati iz DKK: razlika v deležu ESBL+ med izolati iz HK in DKK je absolutno 2,3 %, relativno je delež izolatov ESBL+ iz DKK za 22,5 % manjši od deleža izolatov ESBL+ iz HK. Razlika je statistično značilna ($p < 0,0001$).

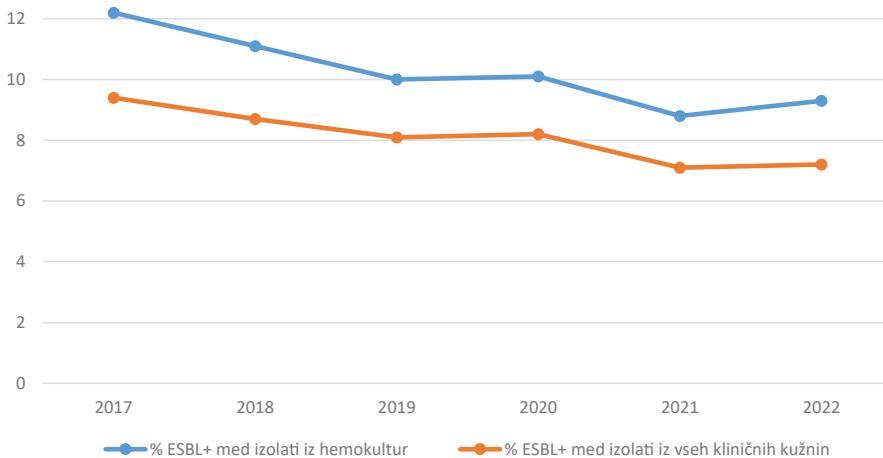
Delež izolatov ESBL+ po letih je prikazan na Sliki 2. Trend padanja je za izolate iz HK in VKK podoben. Delež ESBL med izolati *E. coli* iz DKK je podoben deležu ESBL med izolati iz VKK, saj so izolati iz DKK prevladujoča populacija in delež ESBL iz HK na delež iz VKK vpliva le malo (Preglednica 1).

Ali je bil padec deležev ESBL+ v obdobju od 2017 do 2022 posledica padanja izolatov ESBL+ in/ali večanja izolatov ESBL-, za HK kažejo indeksi v vrsticah Č, D, za DKK pa v vrsticah H in I v Preglednici 1.

Le kot primer absolutnih in relativnih sprememb tu primerjamo rezultate za HK v letu 2017 in 2022 (vrstice A, B in C v Preglednici 1). Število izolatov ESBL+ se je zmanjšalo s 177 na 155 (-12,4 %), število izolatov ESBL- se je povečalo s 1279 na

1516 (+18,5 %), skupno število izolatov se je povečalo s 1456 na 1671 (+14,8 %). Tako se je število izolatov *E. coli* ESBL+ zmanjšalo za 22, število izolatov ESBL- povečalo za 237 in skupno število izolatov *E. coli* (ESBL±) povečalo za 215. Delež izolatov ESBL+ se je zmanjšal z 12,2 % na 9,3 % (absolutno zmanjšanje za 2,5 %, relativno za 23,8 %).

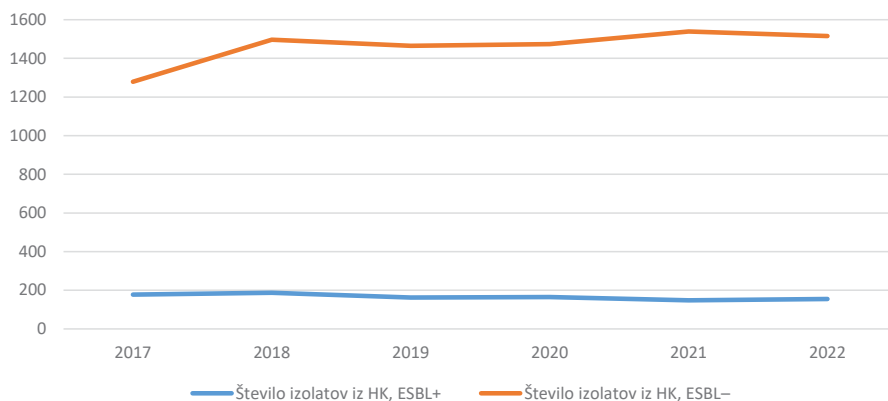
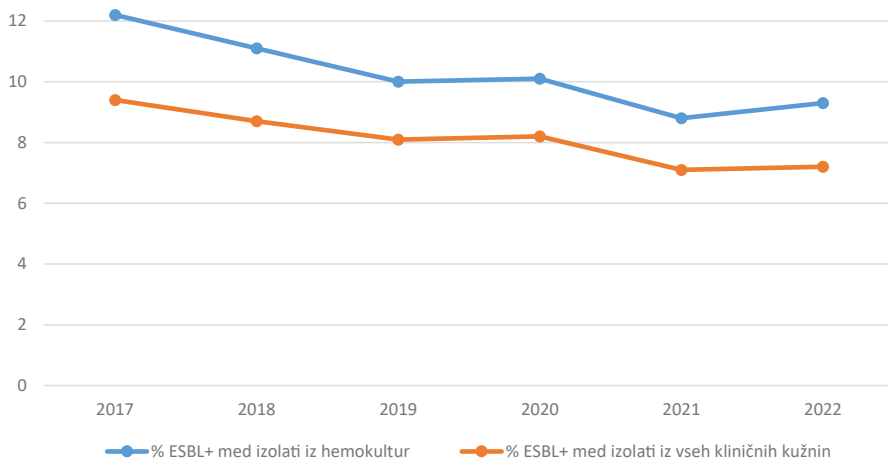
Slika 2. Odstotni delež izolatov *E. coli* ESBL+ v hemokulturah (zgornja krivulja) in v vseh kliničnih kužninah (spodnja krivulja), 2017–2022.



Vsako leto, od 2017 do 2022, grafično prikazujeta sliki 3A in 3B. Na Sliki 3A so prikazana števila izolatov, ki so navedena v vrsticah A in B Preglednice 1. Na Sliki 3B pa so prikazani indeksi – navedeni so v vrsticah Č in D Preglednice 1. Ker je število izolatov *E. coli* ESBL – mnogokrat večje kot število izolatov ESBL+, na sliki 3A trendov ESBL+ ni videti – vidimo le na videz skoraj ravno črto na dnu grafikona. Zato smo absolutna števila iz vrstic A in B za Sliko 3B pretvorili v indeks z osnovo 100 leta 2017 (vrstici Č in D). Na Sliki 3B, ki z indeksom prikazuje isto kot v absolutnem številu prikazuje Slika 3A, je dogajanje jasno vidno; primerjalno so razvidne relativne letne spremembe izolatov ESBL- in ESBL+. Oboje, povečanje števila izolatov ESBL- in zmanjšanje števila izolatov ESBL+, vodi v zmanjšanje deleža izolatov ESBL+.

Iz Preglednice 1 je razvidno, da številke iz leta v leto nihajo. Za celosten prikaz razlik med prvim triletjem (2017–2019) in drugim, pandemičnim triletjem (2020–2022) smo uporabili primerjavo letnega povprečja vsakega triletja. V Preglednici 2 so primerjave spremenljivk povprečnega leta iz prvega in drugega triletja. Rezultati so skladni s trendi v Preglednici 1, števila izolatov ESBL+ so se v drugem triletju zmanjšala. Razlike v deležih izolatov ESBL+ iz DKK in iz VKK med obema triletjema so bile statistično značilne ($p < 0,0001$), razlike izolatov iz HK pa ne ($p > 0,05$).

Slika 3A in 3B. Obe sliki prikazujeta isti spremenljivki: izolate *E. coli* ESBL+ in ESBL- iz hemokultur, 2017–2022. Razlika: Slika 3A (zgoraj) prikazuje dejansko število izolatov, Slika 3B (spodaj) pa indeks istih števil z osnovo 100. Ker so absolutne količine različno velike, na zgornji sliki trendi niso jasno razvidni, na spodnji sliki pa se vidi, da se je število izolatov ESBL- povečalo, število izolatov ESBL+ pa zmanjšalo. Vidne so tudi precejšnje spremembe v posameznih letih.



Preglednica 2. *Escherichia coli*: primerjava števila izolatov ESBL+, deležev izolatov ESBL+ iz HK, iz DKK in VKK – v prvem (2017–2019) in drugem (2020–2022) triletju. Vrednost $p < 0,05$ pomeni statistično značilnost razlik. NP – ni podatka. Okrajšave so enake kot v Preglednici 1. Populacije izolatov v tej tabeli so povprečja števil triletij populacij iz Preglednice 1.

	Letno povprečje 2017–2019	Letno povprečje 2020–2022	Razlika letnih povprečij	p-vrednost
Izolati iz HK, ESBL+	175	156	-19	NP
Izolati iz DKK, ESBL+	2050	1731	-318	NP
Izolati iz VKK, ESBL+	2225	1887	-337	NP
Nadzorni izolati, ESBL+	3246	3008	-237	NP
Nadzorni in klinični ESBL+ izolati	5471	4896	-575	NP
Odstotek ESBL+ med izolati iz HK	11,1	9,4	-1,7	$p = 0,11$
Odstotek ESBL+ med izolati iz DKK	8,6	7,3	-1,3	$p < 0,0001$
Odstotek ESBL+ med izolati iz VKK	8,7	7,5	-1,2	$p < 0,0001$

RAZPRAVA

V celotnem spremljanem obdobju smo na leto povprečno osamili 25.425 kliničnih izolatov *E. coli* in dodatno 3127 izolatov iz nadzornih kužnin. En odstotek spremembe števila kliničnih izolatov *E. coli* torej pomeni približno 250 izolatov.

Klinični izolati: zmanjšalo se je število izolatov ESBL+, vendar se je povečalo število izolatov ESBL-. Obe spremembi vodita v isto smer, v zmanjšanje deleža ESBL, ki je padel približno za četrtno.

V zadnjem letu smo iz HK osamili 14,7 % izolatov več, iz DKK pa 10,2 % izolatov *E. coli* več kot v začetnem letu 2017. Skupno število izolatov se je povečalo, ker se je število izolatov ESBL- povečalo bolj, kot se je zmanjšalo število izolatov ESBL+.

Ugotovili smo statistično pomembne razlike v deležu izolatov ESBL+ med izolati iz HK (večji delež ESBL+) in izolati iz DKK (manjši delež ESBL+); spremljanje le ene skupine izolatov ne pove dovolj – za zdravljenje različnih vrst okužb so potrebni specifični podatki zanje.

Indeks spremenljivk se je izkazal za koristno orodje – metoda spremeni absolutna števila v relativna z isto osnovo, npr. 100, da lažje ocenjujemo relativno spremembo ene same ali več spremenljivk hkrati, s primerjavo števil in/ali njihovega grafičnega prikaza.

EARS-Net, ki spremlja invazivne izolate, večinoma iz HK, ne spremlja deležev ESBL+, ampak delež odpornosti proti cefalosporinom tretje generacije, ki je značilna posledica ESBL+ (4, 14). Podatki EARS-Net torej niso neposredno primerljivi z rezultati, predstavljenimi v tem prispevku, a so trendi odpornosti proti cefalosporinom tretje generacije v atlasu EARS-Net kljub temu zelo podobni podatkom o deležu izolatov *E. coli* ESBL+ iz HK v tem prispevku (14).

Neposredno primerljivi so podatki te raziskave za VKK v letu 2017 in podatki, ki jih je za leto 2017 zbrala Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) – tudi tam smo neposredno šteli breme izolatov ESBL+

v VKK (15). Razlika je v tem, da je SKUOPZ štel le prvi izolat *E. coli* pri bolniku (ne glede na prisotnost ali odsotnost ESBL), ta raziskava pa je štela en izolat ESBL+ na pacienta, ne nujno prvi (15). Rezultati se razlikujejo pri pacientih, ki imajo najprej izolat *E. coli*, ki je ESBL-, nato pa v istem letu pri istem pacientu sledi izolat *E. coli*, ki je ESBL+. Teh bolnikov (najprej ESBL-, nato ESBL+) metoda za spremljanje občutljivosti izolatov za antibiotike (EARS-Net, SKUOPZ) ne šteje kot ESBL+, metoda v tem prispevku pa jih šteje (15). Pričakovati je bilo, da bo število izolatov ESBL+ v tej raziskavi zato večje in tudi je: v raziskavi SKUOPZ smo v VKK ugotovili 2001 izolat *E. coli* ESBL+, v tej raziskavi pa 2318 izolatov ESBL+, razlika v prid tej raziskavi je torej 317 izolatov ali 16 % ESBL+ pacientov več (15).

E. coli pretežno izvira iz domačega okolja (črevesje), vendar se sevi ESBL+ prenašajo tudi v bolnišnicah, možni so tudi izbruhi okužb (5). V nizozemski raziskavi so ugotovili »številčni paradoks«: izolati *E. coli* ESBL+ so se od pacienta do pacienta sicer prenašali približno dvakrat slabše kot izolati vrste *Klebsiella pneumoniae* ESBL+, vendar je bilo zaradi večje pogostosti *E. coli* število prenosov *E. coli* ESBL+ med pacienti večje kot število prenosov *K. pneumoniae* ESBL+ (5). V prispevku smo ugotovili, da nadzorne kužnine pri nas pomembno prispevajo k odkrivanju pacientov z ESBL+. Z njihovo pomočjo smo odkrili približno 60 % bremena ESBL+. Letno število izolatov ESBL+ iz nadzornih kužnin je nihalo, a brez jasnega trenda.

Mednarodna metaanaliza različnih raziskav je pokazala, da so učinki pandemije na deleže izolatov enterobakterij ESBL+ v posameznih raziskavah različni; v šestih raziskavah je število ESBL+ naraščalo, v štirih pa padalo (16). Vendar vrste enterobakterij v tem članku niso navedene (16). Pri nas se je v obdobju pandemije delež izolatov *E. coli* ESBL+ še naprej zmanjševal. Glede na to, da so okužbe z izolati *E. coli* ESBL+ odvisne od številnih okoliščin zunaj in znotraj zdravstva, na različnih geografskih območjih oziroma v različnih človeških populacijah ni pričakovati enakih rezultatov (16).

ZAKLJUČEK

Z obstoječim načinom rabe antibiotikov ter s sistemom odkrivanja in preprečevanja okužb sta se v obdobju 2017–2022 delež in število ESBL+ izolatov *E. coli* zmanjšala kljub izjemno zahtevnim okoliščinam med pandemijo covid-19.

LITERATURA

1. Pitout JD. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: a combination of virulence with antibiotic resistance. *Front Microbiol.* 2012;9:3:9.
2. Zdovc I, Golob M, Seme K, et al. Odpornost proti protimikrobnim zdravilom pri bakterijah, izoliranih iz živali in živil. *Med Razgl* 2012;51:Suppl 6:77–85.
3. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). Brussels: European Commission, 2017. [cited 2023 Nov 10] Dostopno na: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf.
4. Pitout JD. Infections with ESBL-producing *Enterobacteriaceae*: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010;70:313–333.
5. Tschudin-Sutter S, Lucet JC, Mutters NT et al. Contact precautions for preventing nosocomial transmission of extended-spectrum β lactamase-producing *Escherichia coli*: a point/counterpoint review. *Clin Infect Dis* 2017;15:342–7.
6. Ray S, Anand D, Purwar S et al. Association of high mortality with extended-spectrum β -lactamase (ESBL) positive cultures in community acquired infections. *J Crit Care.* 2018;44:255–60.

-
7. Nicolas-Chanoine MH, Bertrand X, Madec JY. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:543–74.
 8. Johnson JR, Davis G, Clabots C et al. Household clustering of *Escherichia coli* sequence type 131 clinical and fecal isolates according to whole genome sequence analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3:129.
 9. Burgess MJ, Johnson JR, Porter SB et al. Long-term care facilities are reservoirs for antimicrobial-resistant sequence type 131 *Escherichia coli*. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2:011.
 10. Štrumbelj I, Žohar Čretnik T, Fišer J et al. Povečana pogostost bakterije *Escherichia coli* z ESBL v Sloveniji – razlog za alarm? *Isis: glasilo Zdravniške zbornice Slovenije*, 2010;19:57–61.
 11. Marič L, Ribič H, Kramar U et al. Genomic analysis of ESBL-producing *Escherichia coli* from bloodstream infections. Četrty Doktorski dan Bi(o)znanosti?, Biotehniška fakulteta, Ljubljana, Slovenija, 7. junij 2023.
 12. Statistični urad Republike Slovenije: Število in sestava prebivalstva. [cited 2023 Nov 10] Dostopno na: <https://www.stat.si/statweb>.
 13. MedCalc. Comparison of proportions calculator. [cited 2023 Nov 10] Dostopno na: https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php.
 14. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net): Surveillance Atlas of Infectious Diseases. [cited 2023 Nov 10] Dostopno na: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>.
 15. 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); 2018. [cited 2023 Nov 10] Dostopno na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>.
 16. 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;29:302–309.

Higiena rok

Hand hygiene

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: higiena rok, razkuževanje, nohti, rokavice, opazovanje

Roke zdravstvenih delavcev so primarno orodje pri obravnavi pacientov. Z rokami lahko posredno ali neposredno prenesemo različne mikroorganizme, kar lahko povzroči tudi pojav z zdravstvom povezanih okužb, zato je higiena rok pri preprečevanju prenosa mikroorganizmov in okužb zelo pomembna. Vključuje umivanje, razkuževanje, skrb za urejenost in nego rok. Uporaba rokavic ni nadomestilo za higieno rok. Njihova uporaba mora biti skladna z načeli standardnih in kontaktnih ukrepov. Metodologije za spremljanje izvajanja higiene rok so različne. Vsem je skupno, da upoštevajo varnostno kulturo. Načini, kako izboljšati doslednost izvajanja higiene rok, morajo biti oblikovani lokalno z vpenjanjem novih znanstvenih spoznanj ob upoštevanju kulturnih, socialnih, verskih razlik, saj gre v prvi vrsti za spreminjanje vzorcev obnašanja.

ABSTRACT

KEY WORDS: hand hygiene, handrubbing, nails, hand gloves, monitoring

Healthcare worker's hands are a primary tool when dealing with patients. Hands can be media for microorganism transmission, which can result in healthcare associated infections. This is why hand hygiene is so important in prevention of transmission and acquisition of infections. Hand hygiene includes handwashing, handrubbing and hand care. Hand gloves can not replace hand hygiene, they must be used correctly in accordance with standard and contact safety measures. There are different methods for measuring hand hygiene. All of them follow a safety culture. When preparing the actions for hand hygiene improvement we need to take in concern all new knowledge in the context of local cultural, social and religious aspects.

ZGODOVINA

Umivanje rok spremlja človeštvo kot del osebne higiene, v preteklosti predvsem v povezavi z verskimi in kulturnimi običaji (1). Znanstvene temelje higiene rok je sredi 19. stoletja postavil Ignaz Semmelweis, ki je umivanje rok s klorirano apneno vodo pred porodom iz babiškega okolja prenesel k zdravnikom. S tem ukrepom je smrtnost porodnic zaradi poporodne okužbe v obeh okoljih izenačil, z izhodiščno

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana
Korespondenca: sergeja.gregorcic@kclj.si

nižjo smrtnostjo pri babicah (1, 2). Umivanje rok kot pomemben ukrep preprečevanja prenosa okužb je uradno priznanje v zdravstvu dobilo pozno. Prve smernice o umivanju rok so bile najprej objavljene v ZDA šele v osemdesetih letih 20. stoletja. V devetdesetih letih so umivanju rok z vodo in milom pridali možnost umivanja z antiseptičnimi raztopinami. Z letom 2002 so pričeli v zdravstvu promovirati razkuževanje rok z alkoholnimi razkužili (1, 3). Zadnja skupna posodobitev priporočil ameriških organizacij Združenje za zdravstveno epidemiologijo (angl. *Society for Healthcare Epidemiology, SHEA*), Ameriško združenje za infekcijske bolezni (angl. *Infectious Diseases Society of America, IDSA*) in Združenje za obvladovanje okužb in epidemiologijo (angl. *Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, APIC*) je bila objavljena leta 2022 (4).

DEFINICIJA

Pojem higiena rok na splošno zajema vse aktivnosti, ki privedejo do čistih rok. Higiena rok v okolju in času odseva socialne in kulturne norme, religijo, prepričanja in znanstvena spoznanja. V zdravstvu se izraz higiena rok uporablja kot nadpomenka za umivanje, razkuževanje, kirurško umivanje in razkuževanje, vključuje pa tudi urejenost in nego rok ter uporabo rokavic (1, 4–6).

PRENOSI MIKROORGANIZMOV IN Z ZDRAVSTVENO OSKRBO POVEZANE OKUŽBE

Z zdravstveno oskrbo povezane okužbe zaradi povečane obremenitve zdravstvenega sistema, morbidnosti in mortalitete pacientov pomenijo veliko breme, zato so vsi ukrepi za preprečevanje okužb potrebni in smiselni. Rezultati prevalenčne raziskave bolnišničnih okužb v evropskih državah v obdobju 2016/2017 so pokazali, da je v akutni bolnišnični obravnavi v Sloveniji vsakodnevno pri enem od petnajstih bolnikov prisotna vsaj ena bolnišnična okužba; od teh naj bi jih bila polovica preprečljivih (7). Večina okužb je posledica prenosa bakterij z rokami. Naše roke so poseljene z bakterijami, tako kot koža pacienta in vse površine, ki so v njegovi uporabi. Bakterije se večinoma prenašajo prek rok, ko zdravstveni delavci prestopamo iz svojega okolja k pacientu in nasprotno. Med splošnimi previdnostnimi ukrepi, s katerimi preprečujemo prenos mikroorganizmov, je tako higiena rok ključna. V času, ko se čedalje pogosteje srečujemo z različnimi večkratno odpornimi bakterijami, pri katerih so možnosti antibiotičnega zdravljenja okrnjene ali jih sploh ni na voljo, se je nujno zavedati, da je higiena rok s svojo preprostostjo, dostopnostjo in cenovno sprejemljivostjo potrebna v vseh večmodalnih strategijah obvladovanja preteče situacije (4–6).

UREJENOST IN NEGA ROK

Za učinkovito izvajanje higiene rok je pomembno, da je koža nepoškodovana in roke urejene. Urejenost se nanaša na dolžino nohtov, nanose na nohtih in nakit. Nohti naj bodo kratko postriženi, dolžina nohta naj ne presega jagodice prsta. Umetni nohti so bili prepoznani kot dejavnik tveganja pri prenosu bolnišničnih okužb. Dokazano se pod njimi pogosteje zadržujejo po Gramu negativne bakterije, zato so pri zdravstvenem osebju odsvetovani (8). O geliranih nanosih na nohtih jasnih dokazov, ki bi podpirali varno uporabo, ni (9). Ameriška združenja so na podlagi razpoložljivih

dokazov zavzela varno stališče s konzervativnim pristopom, da se gelirani nanosi obravnavajo kot umetni nohti in so prepovedani v okoljih, kjer se opravljajo dela v sterilnih pogojih, za ostale dejavnosti pa naj zdravstvene ustanove oblikujejo lastna navodila (4–6). Pri tolerantnosti do nohtnih nanosov je pomembno poznavanje doslednosti izvajanja higiene rok, saj so ob visoki doslednosti pri higieni rok dopuščena širša odstopanja (9). Prstni nakit je prepovedan. Zapestni nakit je, če ga je mogoče ustrezno čistiti, zunaj območij sterilnega delovanja dovoljen (5, 9).

Pogosto izvajanje higiene rok, predvsem umivanja, lahko privede do kožnih vnetij. Najpogostejši razlogi za pojav kožnega ekcema rok so izpostavitve dražljivcem, atopijski dermatitis, kontaktna alergija (10). Alergijske kožne reakcije ob razkužilih in antiseptikih so zelo redke. V takih primerih je potrebno opredeliti alergen in zaposlenemu ponuditi alternativo. Pogostejša so vnetja zaradi draženja, ki pa jih lahko pomembno zmanjšamo z izbiro manj dražljivih učinkovin, z izobraževanjem o pravilni in redni uporabi z razkužili in antiseptiki skladnih negovalnih mazil. K zmanjšanju poškodb kože pripomore tudi manj pogosta in pravilna uporaba rokavic, ki se jih vedno nadeva na posušene roke (4, 5, 7, 10).

RAZKUŽEVANJE ROK

V zdravstvu zaradi prihranka časa, prijaznosti do kože in večje učinkovitosti roke prednostno razkužujemo. V ta namen uporabljamo razkužilna sredstva z vsaj 60-odstotno vsebnostjo alkohola. Za učinkovito razkuževanje potrebujemo 3 ml razkužila. Bolj kot tehnika izvedbe razkuževanja je pomembno, da zaobjamemo celotno površino rok. Najbolj kritični so medprstni prostori, jagodice prstov in palec. Roke obvezno umijemo, kadar so vidno umazane, po uporabi stranišča, pred hranjenjem. Umivanje ima prednost pri ravnanju s pacienti, ki prebolejajo virusne gastroenteritise, saj so virusi brez ovojnice (npr. norovirusi) na alkoholna razkužila slabše občutljivi. Umivanju sledi razkuževanje, kadar imamo opravka s prisotnostjo *Clostridioides difficile* (4–6).

Dozirniki morajo biti dostopni in nameščeni na vidnem mestu (4, 6).

PET TRENUTKOV ZA HIGIENO ROK

Zaradi možnosti prenosa mikroorganizmov z rokami je za preprečevanje prenosa v zdravstvu ključna izvedba higiene rok v naslednjih situacijah:

- pred stikom z bolnikom
- po stiku z bolnikom
- po stiku s pacientovo okolico
- pred aseptičnimi posegi
- pred potencialnim stikom z izločki (Rokavice ne nadomeščajo higiene rok!)

Na osnovi prepoznanih situacij je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) oblikovala koncept petih trenutkov, ki služijo razumevanju, učenju, opazovanju in poročanju o higieni rok (4–6).

UPORABA ROKAVIC

Zaščitne (preiskovalne) rokavice ne nadomeščajo higiene rok, zato pred nameščanjem rokavic roke razkužujemo, da se izpolni prva točka 5 trenutkov higiene rok – pred stikom s pacientom (4). Roke si vedno razkužimo tudi po snemanju rokavic, saj te niso popolnoma neprepustne. Ker ob uporabi rokavic nastajajo mikroperforacije,

je priporočen čas nošenja do 20 min. Uporabljamo jih pred možnim ali pričakovanim stikom s pacientovimi izločki ter v namene zagotavljanja kontaktne izolacije (4–6). En par rokavic je namenjen eni aktivnosti ob enem pacientu. Dokazov, ki bi potrjevali koristnost dvojnega orokavičenja, ni (4).

SPREMLJANJE HIGIENE ROK

Doslednost izvajanja higiene rok med zdravstvenimi delavci ostaja izziv. Nadzorujemo ga lahko z različnimi metodami: prikrita in odkrita opazovanja, z avtomatiziranimi metodami, videonadzorom ali posredno prek porabe razkužil in ob nadzorih z oceno dostopnosti razkužil in dozirnikov. Vsaka ima določene prednosti in pomanjkljivosti. Izbrana metoda mora dvigniti varnostno kulturo, rezultati morajo biti zanesljivi in služiti za oblikovanje izboljšav, ki ustanovi pomagajo doseči zastavljene cilje. V slovenskem prostoru je najpogosteje uporabljena metoda direktnega opazovanja, ki je tudi nacionalni kazalnik kakovosti. Izobraženi opazovalci na podlagi petih trenutkov za higieno rok ocenjujejo doslednost izvajanja higiene rok pri zaposlenih. Doslednost izvajanja je opredeljena s količnikom med izvedenimi aktivnostmi in številom vseh priložnosti med opazovanjem. Za zagotavljanje varnega okolja je zaželena vsaj 80-odstotna doslednost (4–6).

UVELJAVLJENJE HIGIENE ROK IN IZBOLJŠEVANJE DOSLEDNOSTI

Higiena rok je tako stvar posameznega zdravstvenega delavca, ki mora biti seznanjen z njo in njenim pomenom, kot tudi ustanove, ki mora higieno rok spodbujati ter zagotavljati vzore in pogoje za njeno izvajanje. Za oblikovanje strategij, s katerimi želimo doseči izboljšanja, moramo poznati oceno stanja doslednosti higiene rok na deloviščih in prepoznati dejavnike, ki so vplivali na ravnanje zdravstvenih delavcev za doseg prepoznanih rezultatov. Med pogosto prepoznanimi omejitvenimi dejavniki za (ne)izvajanje higiene rok so:

- okoljski: npr. nedostopnost ali slaba dostopnost umivalnikov, razkuževalnikov;
- organizacijski: npr. ne vključevanje vzornikov različnih profilov, pomanjkanje osebja;
- fiziološki: npr. poškodbe kože, občutek suhih rok;
- psihološki: npr. občutek pomanjkanja časa, spoštovanje pacienta;
- izobraževalni: npr. pomanjkanje znanja;
- verski: npr. razumevanje prepovedi uporabe alkohola.

Raziskave potrjujejo, da so za izboljšanje higiene rok potrebne spremembe obnašanja, ki jih lahko dosežemo le z lokalnim razmeram prilagojenimi sočasnimi aktivnostmi na ravni izobraževanja, organizacije in vodenja (4–6).

ZAKLJUČEK

Higiena rok je najpomembnejši in najpreprostejši ukrep preprečevanja širjenja mikroorganizmov. Z doslednim in pravilnim izvajanjem prispevamo k varnemu delovnemu okolju in zmanjševanju bremena z zdravstvom povezanih okužb. Samo poznavanje higiene rok še ne prinese rezultatov, saj je njena učinkovitost celosten odsev znanja, odnosa, vedenja in prepričan v določenem okolju.

LITERATURA

1. Bjerke NB. The evolution: Handwashing to hand hygiene guidance. *Crit Care Nurs.* 2004;27(3):295–307.
2. Semmelweis IP. Die Aetiologie, der Begriff und die prophylaxis des Kindbettfiebers. *Hartleben.* 1861;VI:543(1)S.
3. Mathur P. Hand hygiene: back to the basics of infection control. *Indian J Med Res.* 2011;134(5):611–20.
4. Glowicz JB, Landon E, Sickbert-Bennett EE, et al. SHEA/IDSA/APIC Practice Recommendation: Strategies to prevent healthcare-associated infections through hand hygiene: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44(3):355–76.
5. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. Geneva: World Health Organization; II, CONSENSUS RECOMMENDATIONS; 2009 [cited 2023 Sep 22]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144035/>.
6. Lotfinejad N, Pittet D. Hand hygiene. In: W. R. Jarvis. Bennett & Brachman's hospital infections. 7th ed, Philadelphia, Lippincon William &Wilkins. 2023;24–37.
7. 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.
8. Hedderwick SA, McNeil SA, Lyons MJ, et al. Pathogenic organisms associated with artificial fingernails worn by healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(8):505–9.
9. Jewellery and Nail Polish Worn by Health Care Workers and the Risk of Infection Transmission: A Review of Clinical Evidence and Guidelines. Ottawa: CADTH (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal); 2017 [cited 2023 Sep 22]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487449/>.
10. Loh EW, Yew YW. Hand hygiene and hand eczema: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis.* 2022;87(4):303–314.

Tveganje in preprečevanje okužb pri endoskopiji

Risk and prevention of infections in endoscopy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endoskopija, endoskop, mikrobiološki nadzor, reprocesiranje

Endoskopija je v moderni medicini pomemben element pri diagnosticiranju in zdravljenju. Večinoma uporabljamo fleksibilne endoskope, ki jih zaradi značilnosti zgradbe ne moremo sterilizirati, zato se med pripravo za ponovno uporabo izvaja dezinfekcija visoke stopnje. Tudi pri togih endoskopi, ki jih steriliziramo, moramo upoštevati vse postopke reprocesiranja, saj je sterilizacija učinkovita le, če so endoskopi najprej ustrezno očiščeni. Postopki reprocesiranja so sestavljeni iz več zaporednih korakov, ki jih je potrebno dosledno izvajati. Najpomembnejše je mehanično čiščenje, ki je podlaga za učinkovito razkuževanje. Če so postopki pri čiščenju neustrezni in pomanjkljivi, je nevarnost nastanka biofilma, ki ga težko dokažemo in odstranimo, velika. Ključnega pomena je izobraževanje osebja, ki mora biti seznanjeno z vsemi postopki in njihovim pomenom za pripravo endoskopa za ponovno uporabo. Ustrezen in kontinuiran nadzor nad procesi ter mikrobiološkim stanjem opreme zagotavlja varno obravnavo vsakega pacienta v endoskopiji.

ABSTRACT

KEY WORDS: endoscopy, endoscope, microbiological surveillance, reprocessing

Endoscopy is an important element in modern medicine in diagnosis and treatment. We mostly use flexible endoscopes, which cannot be sterilized due to the characteristics of the building, and high-level disinfection is carried out to prepare them for reuse. Even with rigid endoscopes that are sterilized, we must follow all reprocessing procedures, because sterilization is only effective if the endoscopes are properly cleaned beforehand. Reprocessing procedures consist of several consecutive steps, which must be followed consistently. The most important thing is mechanical cleaning, which is the basis for effective disinfection. With inadequate procedures and deficiencies in cleaning, there is a great risk of biofilm formation, which is difficult to prove and remove. The training of the staff, who must be famil-

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, KO za gastroenterologijo, Japljeva 2, Ljubljana

² Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, Ljubljana

³ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, Ljubljana

Korespondenca: tatjana.gjergjek@kclj.si

iar with all the procedures and their importance for preparing the endoscope for reuse, is of key importance. Adequate and continuous monitoring of the processes and the microbiological state of the equipment ensures the safe treatment of every patient in endoscopy.

UVOD

Endoskopske preiskave se v moderni medicini v vse večjem obsegu izvajajo na področju gastroenterologije, urologije, pulmologije, otorinolaringologije, ortopedije in ginekologije; in sicer tako za postavitev diagnoze kot za terapevtske posege. Omoogočajo izvedbo različnih minimalno invazivnih posegov in postopkov z relativno nizkim tveganjem za zaplete. Okrevanje bolnikov je hitrejše in z manj zapleti kot po kirurških posegih, lahko se izvaja ambulantno in je tudi stroškovno učinkovita metoda.

Endoskopi se med uporabo kontaminirajo s krvjo, izločki in pacientovo floro. Njihova zgradba je zelo kompleksna, imajo tanke lumne in različne druge predele, kjer zaostajajo organske nečistoče. Čiščenje in razkuževanje takih naprav je zato zelo zahtevno in sestavljeno iz več zaporednih postopkov, ki morajo biti natančno izvedeni, da je ponovna uporaba varna.

Kljub definiranim postopkom reprocesiranja endoskopov obstaja pomembna verjetnost za prenos okužbe. Dokumentiranih je bilo nekaj izbruhov okužb s patogenimi mikrobi (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* in enterobakterijami, ki izločajo karbapenemaze), povezanih z endoskopskim posegom (1).

TVEGANJE ZA PRENOS OKUŽB PRI ENDOSKOPIJI

Tveganje za prenos okužbe med endoskopskim posegom je predvidoma 1 na 1,8 milijona opravljenih preiskav. Raziskave nakazujejo, da ocena ni popolnoma realna, saj je sledenje in poročanje prenosov okužb nepopolno zaradi več razlogov: odsotnost nadzora, neustrezen nadzor, nizka frekvenca ali odsotnost kliničnih znakov (2).

Pomen prenosov okužb se je spremenil s pojavom Creutzfeldt-Jakobove bolezni in večkratno odpornih bakterij, ki so povzročile več dokumentiranih izbruhov okužb, s težjim potekom in posledicami za zdravje in življenje bolnikov (2).

Po Spauldingovi klasifikaciji, s katero ocenjujemo tveganje za prenos okužb, ki ga predstavljajo posamezni medicinski pripomočki, se endoskopi, ki prihajajo v stik z nepoškodovano sluznico organov, uvrščajo med delno kritične naprave. Za uporabo naprav pri posegih s srednjim tveganjem zadostuje reprocesiranje z visoko stopnjo dezinfekcije.

Kadar pa z endoskopi vstopamo v primarno sterilna območja, jih po Spauldingovi klasifikaciji uvrščamo med kritične naprave. Za varno ponovno uporabo moramo naprave sterilizirati (2).

Endogene okužbe

Pri endoskopskem posegu lahko zaradi mikroskopske poškodbe tkiva nastane prehodna bakteriemija. Pri posegih na zgornjih prebavilih so povzročitelji, izolirani iz krvi, največkrat predstavniki orofaringealne mikrobiote in imajo na splošno nizko patogenost. Poročana incidenca bakteriemije po diagnostični gastrokopiji z biopsijo je bila manj kot 8 %. Pri terapevtskih posegih na zgornjih prebavilih (npr. dilatacija, skleroterapija) je poškodba tkiva bistveno večja, zato je višja tudi stopnja

bakteriemije. Pri kolonoskopiji je incidenca prehodne bakteriemije do 25-odstotna in običajno poteka asimptomatsko. Pri endoskopski retrogradni holangiopankreatografiji (ERCP) je tveganje večje, predvsem grozi nevarnost sepse zaradi patoloških procesov na hepatobiliarnem sistemu (npr. abscesi, tumorji, obstrukcija). Bolj ogroženi so bolniki z imunsko pomanjkljivostjo, z vsadki, onkološkimi obolenji, imunosupresivno terapijo in starejši bolniki (2).

Eksogene okužbe

Eksogene okužbe se prenašajo z endoskopi in endoskopskimi pripomočki, če ti niso ustrezno reprocessirani ali pravilno shranjeni. Pomemben dejavnik tveganja je nevarnost nastanka biofilma na površinah endoskopa.

Tehnično brezhibna endoskopska oprema omogoča večjo uspešnost postopkov reprocessiranja. Ne smemo pozabiti na prenos okužb iz okolja prek endoskopa na pacienta in s pacienta na osebje, ki se lahko zgodi ob nepravilni uporabi osebne varovalne opreme, predvsem zaščitnih rokavic (3).

Med možne povzročitelje eksogenih okužb sodijo bakterije (*Pseudomonas aeruginosa*, enterobakterije, vključno s tistimi, ki izločajo karbapenemaze /CRE-CPE ali betalaktamaze s širokim spektrom delovanja oziroma ESBL/), *Helicobacter pylori*, *Clostridioides difficile*, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks in druge mikobakterije, ki živijo v vlažnem okolju), glive (*Rhodotorula rubra*, *Trichosporon beigeli*), paraziti iz rodov *Strongyloides* in *Cryptosporidium*, virusi (virus hepatitisa B in C, virus HIV) in prioni (4).

Obvladovanje izbruhov okužb

Kadar sumimo na izbruh okužb, povezanih z endoskopskimi posegi, je potreben sistematičen pristop in pregled celotnega procesa. Z nadzornimi mikrobiološkimi vzorci (brisi površin, izpirki) endoskopov, vode, endoskopskih pripomočkov in okolice iščemo vir okužbe. Izolirane povzročitelje mora laboratorij shranjevati zaradi morebitne kasnejše tipizacije povzročitelja. Najpogostejši viri izbruhov so napake pri postopkih reprocessiranja endoskopov (mehanično čiščenje, kontaminirana strojna oprema za razkuževanje, dotrajani in poškodovani endoskopi) in nepravilno shranjevanje. Možen je prenos okužbe tudi z drugih površin, ki prihajajo v stik s pacientom, uporaba kontaminiranih pripomočkov, biofilm na površinah endoskopa (3).

OSNOVNI UKREPI ZA PREPREČEVANJE OKUŽB V ENDOSKOPIJI

Obvladovanje okužb je skupek ukrepov, ki vključujejo nadzor nad pravilnim izvajanjem čiščenja, razkuževanja in sterilizacije medicinske opreme ter pravilno uporabo osebne varovalne opreme in osebne higiene, tehnični nadzor (prezračevanje, vodovodni sistem), čiščenje in razkuževanje površin, upravni nadzor, usposabljanje in stalno izobraževanje osebja, pisna navodila (standardizirani operativni postopki – SOP) in dokumentacijo.

Pri zagotavljanju varne in kakovostne obravnave bolnika v endoskopiji je potrebno upoštevati več ukrepov. Že pri zasnovi endoskopskega centra je treba v prvi vrsti upoštevati možnost centraliziranja dejavnosti ter ločevanje čistih in nečistih poti. Osebje mora biti dodatno izobraženo glede nastanka in preprečevanja okužb pri endoskopskih posegih in postopkih reprocessiranja. Ti morajo biti definirani

v obliki SOP, ki upoštevajo tuje in nacionalne strokovne smernice. Priporočena je uporaba endoskopskih pripomočkov za enkratno uporabo oziroma sterilizacija pripomočkov za večkratno uporabo. Pomemben ukrep je pravilno hranjenje endoskopov v zaprtih namenskih omarah z zagotovljenim stalnim pretokom zraka in pravilen način prenosa tako umazanih kot čistih endoskopov v zaprtih posodah. Dokumentiranje uporabe endoskopa pri preiskavi zagotavlja sledljivost uporabe in je pomemben podatek ob izbruhih. Z izvajanjem mikrobiološkega nadzora zagotavljamo varno ponovno uporabo endoskopov in hitrejše odkrivanje morebitnih nevarnosti za prenos okužbe. Zagotavlja se sledljivost in kakovostna izvedba postopkov v celotni obravnavi (3).

Reprocesiranje

Pravilna priprava endoskopov in endoskopskih pripomočkov za ponovno uporabo je bistveni del zagotavljanja varnosti in kakovosti v endoskopiji.

Zaradi nepopolne priprave endoskopa za ponovno uporabo se lahko mikroorganizmi prenesejo z enega bolnika na drugega ali z bolnika na osebje. Vzrokov za nastanek kontaminacije ali prenosa infektivnega materiala med pripravo endoskopa za ponovno uporabo je več, pojavijo se lahko skozi celoten postopek (4).

Namen postopkov reprocesiranja je zmanjšati število patogenih mikroorganizmov na tako raven, da ne morejo povzročiti škode bolnikom ali osebju, ki ravna z opremo. Upoštevati moramo, da vsak bolnik predstavlja tveganje za prenos okužbe, zato moramo vsak endoskop in opremo pripraviti za ponovno uporabo po enakih standardih.

Učinkovitost pri postopkih priprave za ponovno uporabo mora biti zagotovljena pri mehničnem čiščenju in razkuževanju. Zagotovljeno mora biti učinkovito baktericidno, virucidno, fungicidno in sporocidno delovanje.

Čeprav za razkuževanje delno kritičnih instrumentov sporocidno delovanje ni obvezno, standard EN ISO 15883-4 priporoča uporabo razkužila, ki pri podaljšanem času razkuževanja zagotavlja tudi sporocidno delovanje. Razkužilo za uporabo v avtomatskih dezinfekcijskih napravah naj bi zmanjšalo populacijo bakterijskih spor na najmanj 6 log₁₀ v izpostavljenosti 5 ur v najkrajšem času, ob minimalni temperaturi in koncentraciji (EN ISO 15883-4, točka 4.4.2.5) (2).

Priprava endoskopov za ponovno uporabo ne glede na način izvedbe (ročno, strojno) vključuje naslednje ukrepe:

- *Dekontaminacija* – takoj po uporabi odstranimo makroskopsko vidno umazanijo z zunanjih površin in delovnih kanalov.
- *Ročno čiščenje* je sestavljeno iz ročnega preizkusa tesnjenja ter ročnega čiščenja zunanjih površin in delovnih kanalov s ščetkami.
- *Izpiranje* – odstranitev preostalih kemikalij po ročnem čiščenju, ki bi lahko vplivale na postopek dezinfekcije.
- *Razkuževanje* – zmanjšanje števila mikroorganizmov na raven, ki ne more povzročiti okužbe.
- *Dodatno izpiranje*, ki odstrani ostanke razkužila s površin, ki so bile razkužene.
- *Sušenje* – notranje in zunanje površine posušimo, da preprečimo rast mikroorganizmov.
- *Shranjevanje* – endoskopi morajo biti shranjeni v zaprti omari, če je le mogoče z ustrezno ventilacijo.

Najpomembnejši korak za zmanjševanje števila mikroorganizmov je ročno čiščenje. Biološka kontaminacija na površinah endoskopa po uporabi je od 10^5 do 10^{10} CFU/ml. Z natančnim čiščenjem lahko zmanjšamo število mikroorganizmov za 4 log ali 99,99 %. Nemogoče je razkužiti ali celo sterilizirati neustrezno očiščen instrument. Če čiščenje in izpiranje nista bila izvedena pravilno, beljakovine lahko reagirajo z razkužilom in se prilepijo na površino endoskopa, kjer nastane biofilm (2).

Mikrobiološki nadzor v endoskopiji

Mikrobiološki nadzor z namenom preprečevanja okužb je bil vedno pomemben del zagotavljanja varnosti in kakovosti.

Mikrobiološka vzorčenja v endoskopiji so potrebna za dokazovanje uspešnosti celotnega higienskega procesa in kakovosti endotermodezinfektorjev ter ustreznosti okolja v omarah za shranjevanje endoskopov. Vzorčenje endoskopov in okolja v endoskopirnicah se priporoča štirikrat letno in izredno v primerih, ko sumimo na prenos okužbe.

Mikrobiološke vzorce iz endoskopa dobimo s prebrizgavanjem svetlin endoskopov s pripravkom, ki vsebuje inaktivator razkužila, ali s sterilno fiziološko raztopino, z odvzemom brisov valvul in zunanosti endoskopov. Prav tako odvezamo vzorce vode iz zaključnega procesa razkuževanja iz termodezinfektorjev ter brise površin v notranjosti omar za shranjevanje endoskopov in transportnih posod. Odvzemne sisteme pripravi mikrobiološki laboratorij po predhodnem dogovoru. Vzorce najpozneje v 2 urah po odvzemu prenesemo v akreditiran mikrobiološki laboratorij, ki opravi testiranje, kvalitativne in kvantitativne rezultate pa sporoči v obliki izvida mikrobioloških preiskav.

Potrebna je tudi kontrola vode v endoskopskih lončkih zrak-voda in kontrola zadnje izpiralne vode v procesu razkuževanja ter pitne tekoče vode v endoskopski enoti, ki jo opravi laboratorij za medicinsko mikrobiologijo. Pri interpretaciji rezultatov in določanju ukrepov je nujno sodelovanje s službo za obvladovanje bolnišničnih okužb v ustanovi (2).

RAZPRAVA

V evropskem in nacionalnem merilu so objavljene smernice za preprečevanje okužb v endoskopiji, ki strogo upoštevajo tako navodila proizvajalcev endoskopske opreme kot tudi priporočila strokovnjakov s področja bolnišničnih okužb.

Prenos okužb v endoskopiji je resen problem, ki zahteva nenehno pozornost in skrb zdravstvenega osebja. S pravilno izvedenimi postopki čiščenja, dezinfekcije, sterilizacije ter z ustrezno izobraženim in usposobljenim osebjem je mogoče zmanjšati tveganje za okužbe in zagotoviti varnost bolnikov. Pomembno je, da zdravstvene ustanove dosledno upoštevajo smernice in protokole ter izvajajo nadzor in ocenjevanje kakovosti, da se zagotovi učinkovito preprečevanje prenosa okužb v endoskopiji. Ključno je tudi dobro sodelovanje s službo za preprečevanje okužb v ustanovi in izbranim mikrobiološkim laboratorijem, predvsem pri določanju ukrepov ob neustreznih rezultatih vzorčenja.

Učinkovitost vseh ukrepov je primerljiva stroškom, ki jih ima zdravstvena ustanova z okužbo, pridobljeno med zdravljenjem, saj podaljša ležalno dobo in prinese dodatne stroške za zdravljenje okužbe in drugih pridruženih zapletov.

ZAKLJUČEK

Kontaminirani endoskopi so bili v zadnjih petdesetih letih povezani s številnimi izbruhi bolnišničnih okužb. Prava incidenca okužb, povezanih z endoskopijo, ni znana zaradi neustreznega nadzora ali celo pomanjkanja oziroma opustitve nadzora. Fleksibilni endoskopi so zelo kompleksno zgrajeni, izdelani iz termolabilnih materialov, zato ne moremo uporabljati standardnih načinov sterilizacije, pač pa pride v poštev visoka stopnja dezinfekcije. To pomeni večje tveganje za pojav napak v procesih reprocesiranja in nevarnost naseljevanja bakterijskih vrst, ki proizvajajo biofilm.

Izvajanje mikrobiološkega nadzora v endoskopiji je primerno za odkrivanje zgodnje kolonizacije in tvorbo biofilma v endoskopu ter za preprečevanje kontaminacije in okužbe pri bolnikih po endoskopskih posegih.

Ključnega pomena pa je stalno izobraževanje osebja, ki izvaja reprocesiranje.

LITERATURA

1. Peter S, Bang JY, Varadarajulu S. Single-use duodenoscopes: where are we and where are we going? *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37(5):416–420. doi: 10.1097/MOG.0000000000000755. PMID: 34010243; PMCID: PMC8373446.
2. Kovaleva J, Peters FT, van der Mei HC, Degener JE. Transmission of infection by flexible gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(2):231–54. doi: 10.1128/CMR.00085-12. PMID: 23554415; PMCID: PMC3623380. Kenters N, Tartari E, Hopman J, et al. Worldwide practices on flexible endoscope reprocessing. *Antimicrob Resist Infect Control* 7, 2018:153. Dostopno na: <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0446-6>. Datum dostopa: 1.10.2023
3. ASGE Quality Assurance in Endoscopy Committee; Calderwood AH, Day LW, Muthusamy VR, Collins J, Hambrick RD 3rd, Brock AS, Guda NM, Buscaglia JM, Petersen BT, Buttar NS, Khanna LG, Kushnir VM, Repaka A, Villa NA, Eisen GM. ASGE guideline for infection control during GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(5):1167–1179. doi: 10.1016/j.gie.2017.12.009. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29573782.
4. McCafferty CE, Aghajani MJ, Abi-Hanna D, Gosbell IB, Jensen SO. An update on gastrointestinal endoscopy-associated infections and their contributing factors. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2018;17(1):36. doi: 10.1186/s12941-018-0289-2. PMID: 30314500; PMCID: PMC6182826.
5. Mati MLM, Guimarães NR, Magalhães PP, Farias LM, Oliveira AC. Enzymatic detergent reuse in gastroscope processing: a potential source of microorganism transmission. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2019;27:e3211. doi: 10.1590/1518-8345.3101.3211. PMID: 31826156; PMCID: PMC6896813.
6. Beilenhoff U, Biering H, Blum R, Brljak J, Cimbro M, Dumonceau JM, Hassan C, Jung M, Kampf B, Neumann C, Pietsch M, Pineau L, Ponchon T, Rejchrt S, Rey JF, Schmidt V, Tillett J, van Hooft JE. Reprocessing of flexible endoscopes and endoscopic accessories used in gastrointestinal endoscopy: Position Statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology Nurses and Associates (ESGENA) – Update 2018. *Endoscopy.* 2018;50(12):1205–1234. doi: 10.1055/a-0759-1629. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30458567.

Odtoki, izlivke – vir večkratno odpornih bakterij in načini obvladovanja

Drains, aerators – sources of multidrug resistant bacteria, and mitigation strategies

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: umivalnik, odtok, izlivka, *Pseudomonas aeruginosa*, izbruh

Higiena rok je temelj preprečevanja bolnišničnih okužb, vendar so umivalniki in pipe, ki se uporabljajo za umivanje rok, včasih vir bakterij, ki povzročajo bolnišnične okužbe. To še zlasti velja za enote, kjer se zdravijo bolniki z oslabljenim imunskim sistemom ali kožnimi okvarami.

V odtokih, umivalnikih in izlivkah živijo bakterije, ki imajo rade vlažno in vodno okolje. Pogosto so to *Pseudomonas aeruginosa*, enterobakterije, *Pantoea agglomerans* ter druge bakterije, ki so lahko odporne na antibiotike, vključno s tistimi, ki izločajo karbapenemaze.

Dejavniki, ki povečujejo tveganje za okužbe, povezane z umivalniki in odtoki, so: struktura umivalnika, uporaba umivalnikov za druge namene, kot je umivanje rok, uporaba razkužil, material odtočnih cevi in vedenje zdravstvenih delavcev.

Ukrepi za preprečevanje izbruhov, povezanih z umivalniki in odtoki, zajemajo: preprečevanje nastanka biofilma, čiščenje in razkuževanje, odstranjevanje biofilma, menjavo umivalnikov in odtočnih cevi ter izobraževanje zdravstvenih delavcev.

Preprečevanje okužb, povezanih z umivalniki in odtoki, je kompleksen izziv, ki zahteva celosten pristop, vključno z izboljšanjem oblikovanja umivalnikov, boljše higieno rok zdravstvenih delavcev ter ustreznim čiščenjem in vzdrževanjem vodovodnih sistemov v bolnišnicah.

ABSTRACT

KEY WORDS: sink, drain, aerator, *Pseudomonas aeruginosa*, outbreak

Hand hygiene is the cornerstone of preventing hospital-acquired infections, but sinks and faucets frequently used for handwashing can sometimes be a source of

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

³ Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

⁴ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo; Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Korespondenca: mateja.logar@kclj.si

bacteria that cause these infections. This is especially true in units treating patients with compromised immune systems or skin conditions.

Bacteria commonly found in drains, sinks, and faucets thrive in moist and watery environments. Often, these include *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacteria, *Pantoea agglomerans*, and other bacteria, some of which are antibiotic-resistant, including those that produce carbapenemases.

Factors that increase the risk of infections associated with sinks and drains include the sink's structure, alternative uses of sinks beyond handwashing, the use of disinfectants, the material of drainage pipes, and the behavior of healthcare workers.

Measures to prevent outbreaks linked to sinks and drains encompass preventing the formation of biofilm, cleaning and disinfection, biofilm removal, replacing sinks and drainage pipes, and educating healthcare workers.

Preventing infections associated with sinks and drains is a complex challenge that requires a comprehensive approach, including improving the design of sinks, enhancing hand hygiene practices among healthcare workers, and ensuring proper cleaning and maintenance of plumbing systems in hospitals.

UVOD

Higiena rok je temelj preprečevanja bolnišničnih okužb. Osnovni elementi za zagotavljanje ustrezne higiene rok so bili več desetletij umivalniki in pipe s tekočo vodo. Pri tem je ironično, da so prav umivalniki in pipe pogosto izvor bakterij, ki povzročajo bolnišnične okužbe. Zato je pomembno, da določimo učinkovite ukrepe za preprečevanje kontaminacije umivalnikov, odtokov in pip ter tako preprečimo prenos mikrobov na bolnike. Predvsem to velja za tiste enote, kjer se zdravijo bolniki z imunskimi pomanjkljivostmi ali okvarami kožnega pokrova (1).

Prve povezave med umivalniki in bolnišničnimi okužbami so opisali že pred skoraj 50 leti. Predvsem na oddelkih za zdravljenje bolnikov z opeklinami so opazili prenose *Pseudomonas aeruginosa* iz umivalnikov, ki so bili kontaminirani v več kot 70 %, na bolnike z opeklinami (2). Čeprav je lahko izvor okužbe katerikoli vir vode, so prenosi najpogostejši iz umivalnikov, ki se uporabljajo za umivanje rok zdravstvenih delavcev. Izbruhi, povezani z odtoki in umivalniki, so najpogostejši na oddelkih za intenzivno terapijo odraslih, oddelkih za zdravljenje bolnikov z opeklinami, oddelkih za intenzivno terapijo novorojenčkov, oddelkih, kjer se zdravijo bolniki s hematookološkimi boleznimi, in oddelkih, kjer se zdravijo bolniki po presaditvi čvrstih organov. V izbruhih so najbolj najmočneje prizadeti najbolj ranljivi bolniki, med katere sodijo novorojenci, kritično bolni in bolniki z oslABLJENO imunostjo.

V izbruhih, povezanih z odtoki, umivalniki oziroma izlivkami so najpogostejše bakterije, ki tudi sicer živijo v vlažnem in vodnem okolju. Najpogosteje opisujejo izbruhe, povzročene s *P. aeruginosa*, opisani pa so tudi izbruhi, ki jih povzročijo enterobakterije, *Pantoea agglomerans* in po Gramu negativni, nefermentativni povzročitelji, kot so: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* in *Burkholderia* spp. Osamljeni povzročitelji so pogosto odporni proti številnim antibiotikom, v zadnjih letih pri njih vse večkrat opisujejo tudi prisotnost karbapenemaz. Domnevajo, da je pravo breme okužb, povezanih z odtoki in umivalniki, bistveno večje, saj okužb, ki jih povzročajo bakterije, dobro občutljive za antibiotike, pogosto ne povezujemo z umivalniki in odtoki (1).

DEJAVNIKI, KI POVEČAJO VERJETNOST ZA OKUŽBE, POVEZANE Z UMIVALNIKI/ODTOKI

Bolnišnični umivalniki so sestavljeni iz številnih delov, ki jih lahko poselijo mikrobi in se na/v njih nato razmnožujejo. Bolnišnični umivalnik kot enoto sestavljajo: korigo, odtok, koleno, pipa z izlivko in zaščitne/stenske obloge. Glavna načina, ki omogočata širjenje mikrobov iz umivalnikov sta ugodne razmere za tvorbo biofilma in razmere za luščenje biofilma s širjenjem mikrobov z aerosolizacijo, škropljenjem ali kontaminacijo bližnjih površin.

V umivalnike vnašamo bakterije pri vsakem umivanju rok, še zlasti problematična pa je njihova uporaba za druge namene. Najpogosteje se uporabljajo namesto termodezinfektorjev za izlivanje vode, ki se uporablja za nego bolnikov, za izlivanje preostankov sondne prehrane, ostankov zdravil ipd. Planktonske bakterije se pričvrstijo in poselijo čvrste površine, spremenijo se v večcelične, sesilne kolonije, ki se postopoma večajo in zorijo. Bakterije v taki koloniji komunicirajo po principu »quorum-sensing«. Navzven izločajo polimerne snovi, ki obdajajo in okrepijo kolonije, hkrati pa omogočajo kopičenje hranil in ščitijo kolonijo pred mehansko in kemično dezinfekcijo (3). V biofilmu so pogoste številne bakterijske vrste, med katerimi prihaja do izmenjave genov, kar vodi v razvoj povečane odpornosti. Dokazali so horizontalni prenos genov za KPC, NDM, MRSA in GIM-1 v bolnišničnih umivalnikih (1). Bakterije, ki živijo v biofilmu, so sposobne preživeti tudi ob 100- do 1000-krat večji koncentraciji razkužil, kot kadar so v planktonski obliki. Poleg tega organske snovi v biofilmu preprečujejo dostop razkužil do bakterij, same bakterije pa so sposobne razkužila razgrajevati in aktivno izločati iz biofilma (4). Uporaba razkužil v prisotnosti biofilma lahko vodi v razvoj odpornosti proti razkužilom. Dokazali so zmanjšano občutljivost bakterij v biofilmu za klorna razkužila in razkužila na osnovi kvartarnih amonijevih soli (1).

K pospešeni tvorbi biofilmov prispeva uporaba plastičnih kolen, pip z izlivkami ali drugimi modulatorji pretoka, izlivk z obrobami, gumijastih pokrovčkov za odtok in prelivnih odprtin. Kadar sta biofilm ali korozija na izlivkah vidna, je koncentracija *P. aeruginosa* v vodi za dva logaritma višja v primerjavi z vodo iz pipe brez prezračevalnika.

Bakterijske celice v biofilmu se lahko aktivno odcepijo od osnovne kolonije in se spremenijo nazaj v planktonske bakterije, odcepitev pa lahko nastopi tudi zaradi pomanjkanja hranil, kemičnih sprememb ali sprememb v toku tekočine v okolici biofilma. Delčki biofilma se lahko prenesejo retrogradno na roke zdravstvenega delavca, predmete za nego bolnika, ki so v okolici umivalnika, ali na druge predmete in površine v bližini umivalnika. Stopnja škropljenja in posledična kontaminacija sta odvisni od globine korita in položaja pipe glede na odtok v koritu (1). Plitva korita omogočajo odboj kapljic in kontaminacijo pipe, stenske obloge in bližnjih površin. Če je razdalja med pipo in odtokom iz korita manj kot 20 cm, je kontaminacija pipe pogostejša in lahko postane izvor prenosa bakterij na bolnike. Kadar teče voda iz pipe neposredno v odtok, lahko to povzroči razpad biofilma v kolenu odtoka, po principu Venturijevega efekta se nato bakterije iz biofilma razpršijo po okolici (5). Z uporabo fluorescina so v raziskavah ugotovili, da se kapljice iz odtoka in kolena razpršijo do en meter od umivalnika (6). Kotay in sodelavci pa so s pomočjo *Escherichia coli*, ki izraža zeleno fluorescentni protein, pokazali, kako se bakterije širijo iz umivalnika. Ugotovili so, da se iz koloniziranega

kolena odtoka bakterije širijo s hitrostjo 2,5 cm dnevno in se razpršijo več kot 76 cm v okolico, kadar voda iz pipe teče neposredno v odtok. Potrdili so tudi retrogradno kolonizacijo kolena iz odtočnih cevi v stenah, kar pomeni, da se biofilmi lahko širijo tudi horizontalno po ceveh (7). Valentine s sodelavci je ugotovila, da je bilo v 73 intenzivnih enotah v Franciji kontaminiranih 50,9 % umivalnikov; 43,9 % umivalnikov je bilo koloniziranih z vsaj eno vrsto enterobakterij, ki so bile odporne proti cefalosporinom tretje generacije, v 2,5 % umivalnikov so dokazali enterobakterije, ki so izločale karbapenemaze, in v 7,6 % umivalnikov *P. aeruginosa*, odporen proti karbapenemom. V 64,3 % intenzivnih enot so dokazali kolonizacijo z bakterijami, ki so bile odporne proti karbapenemom. Med karbapenemazami so bile najpogostejše NDM, OXA-48 in VIM. Opredelili so tudi dejavnike tveganja za kontaminacijo umivalnikov. Samo v 22,5 % so umivalnike uporabljali le za umivanje rok. V 77,5 % pa so jih uporabljali za različne namene, vključno z odstranjevanjem odpadkov. Umivalniki, ki so jih uporabljali samo za higieno rok, so bili kolonizirani v 41 %, ostali pa v 55,3 %. Med enterobakterijami so najpogosteje osamili *Enterobacter cloacae* (23,6 %), *Citrobacter freundii* (22 %) in *Klebsiella pneumoniae* (19,3 %). V 38,4 % intenzivnih enot so poročali o nedoslednostih pri čiščenju in razkuževanju umivalnikov. Tam, kjer so jih redno čistili in razkuževali, so to v 68,9 % delali dnevno, 57,8 % je za razkuževanje uporabljalo klorna razkužila in 42,2 % kvarterne amonijeve soli. Najmanj koloniziranih umivalnikov je bilo v intenzivnih enotah, ki so uporabljale klorna razkužila v koncentraciji 2,6 % (23 %), medtem ko se pogostost kolonizacije pri uporabi kvarternih amonijevih soli ni bistveno razlikovala od tistih, ki umivalnikov niso razkuževali (59,1 % : 62 %). Vidno škropljenje so opazili pri 38,5 % umivalnikov, razdaljo med posteljo in umivalnikom, manjšo od 2 metrov, pa pri 30,5 % umivalnikov. Dvajset intenzivnih enot je bilo brez dejavnikov tveganja, 14 je imelo dva dejavnika, 28 tri in 11 vse štiri dejavnike tveganja. Ko so primerjali pojavnost bakteriemij, ki so jih sprožili po Gramu negativni povzročitelji, so ugotovili, da obstaja vzročna povezava med prevalenco umivalnikov, pri katerih se je pojavljalo škropljenje, in pojavnostjo bakteriemije ($p = 0,041$). Prav tako so dokazali povezavo med pojavnostjo bakteriemij in tremi ali štirimi dejavniki tveganja za kontaminacijo umivalnikov in škropljenjem (8).

Pomembno je tudi, iz kakšnega materiala so odtočne cevi. Biofilm se lažje in hitreje tvori na plastičnih kot bakrenih ceveh oziroma ceveh iz nerjavečega jekla. Shaw s sodelavci je ocenil, da plastična odtočna kolena pomembno prispevajo k večji pojavnosti okužb z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami. Na osnovi lastnih podatkov so se odločili za program »varna voda« in v celoti odstranili vse umivalnike za umivanje rok iz intenzivnih enot. Na ta način so zmanjšali pojavnost okužb z 9,15 na 2,2 na 1000 bolnikovih dni (9).

VZORCI VEDENJA ZDRAVSTVENIH DELAVCEV IN VPLIV NA ŠIRJENJE OKUŽB IZ UMIVALNIKOV IN ODTOKOV

Zdravstveni delavci lahko s svojim načinom dela in vzorci vedenja vplivajo tako na kolonizacijo odtokov, umivalnikov in izlivk kot tudi na širjenje bakterij iz odtokov, umivalnikov in pip na bolnike. Pogosto se umivalniki za umivanje rok uporabljajo tudi za izlivanje vode, ki jo uporabljajo za higieno bolnikov, na ta način se bakterije z bolnika neposredno vnašajo v odtoke, kar vodi v kolonizacijo odtokov, kolen in tudi samih korit ter pip. V vodi, ki ostane po negi bolnikov, so tudi ostanki antibi-

otikov in organski material, ki pospešujejo nastanek protimikrobne odpornosti in zagotavljajo hranila za že obstoječe bakterijske združbe v biofilmu (1). V raziskavi so Kotay in sodelavci pokazali, da se ob prisotnosti tekočine, bogate s hranili, biofilm hitro širi iz kolena nazaj proti odtoku (7). Na kolonizacijo umivalnikov in odtokov pomembno vplivata tudi izlivanje bolnikovih izločkov in čiščenje predmetov za večkratno uporabo za oskrbo bolnikov v umivalnikih v bolniških sobah (1).

K prenosu patogenov iz umivalnikov in odtokov prispevata tudi neustrezno shranjevanje čistega materiala in priprava pripomočkov za nego bolnikov v bližini umivalnikov, saj pri uporabi umivalnikov lahko pride do škropljenja in s tem kontaminacije predmetov in materiala z bakterijami, ki so v odtoku.

Predvsem kolonizacija izlivk lahko pride tudi do kontaminacije rok zdravstvenih delavcev med umivanjem in nato prenos bakterij na bolnika (1).

UKREPI ZA PREPREČEVANJE IZBRUHOV, POVEZANIH Z UMIVALNIKI IN ODTOKI

Najpomembnejši ukrep je, da preprečujemo nastanek biofilma v odtokih in izlivkah. Ko je biofilm formiran, ga z dezinfekcijskimi ukrepi ne moremo učinkovito in trajno odstraniti. Z večino ukrepov samo zmanjšujemo bakterijsko breme in s tem zmanjšamo nevarnost za okužbo pri bolnikih. Za dokončno rešitev pa moramo zamenjati kompletni sistem, včasih pa tudi to ne zadošča, saj se je biofilm že razširil v skupne odtočne cevi in je zato potrebno zamenjati tudi te (1).

Najpogostejši ukrepi, s katerimi poskušajo odstraniti kolonizacijo iz odtokov in umivalnikov, so:

- Čiščenje in razkuževanje: v številnih raziskavah so poskušali z različnimi razkužili, vendar je vsem skupno to, da so rezultati kratkotrajni ne glede na to, katero razkužilo so uporabili. Pogosto so uporabljali tudi kombinacijo različnih razkužil. Koncentracija klornih razkužil se je gibala od 250 do 1000 ppm. Za dezinfekcijo so uporabljali še vodikov peroksid, glukoprotamin, očetno kislino, amfoterne in kationske surfaktante, natrijev hidroksid in poliheksametilen bigvanid hidroklorid, in sicer od trikrat tedensko do večkrat dnevno. Učinek razkuževanja je bil kratkotrajen in je samo prekinil izbruh, niso pa dosegli popolne in trajne dekolonizacije umivalnika. Organski ostanki in prekratek kontaktni čas med razkužilom ter stenami odtokov in cevi sta še dodatna dejavnika, ki negativno vplivata na uspešnost razkuževanja (1). Ob dnevni uporabi klornih razkužil je kontaminacija umivalnikov statistično pomembno manjša, kot če jih ne razkužujemo, kar v praksi pomeni manjšo nevarnost za prenos mikrobov iz umivalnika na bolnika (8). Zanimivo je, da je učinek vroče vode podoben, po nekaterih podatkih pa celo bistveno boljši kot učinek klornih in drugih razkužil. Zato nekateri avtorji svetujejo redno zlivanje vroče vode v vse umivalnike, ki se uporabljajo za umivanje rok zdravstvenega osebja, tudi v tiste, ki so nameščeni v prostorih za rekreacijo in sanitarnih prostorih za osebje (10).
- Odstranjevanje biofilma: v nekaterih raziskavah so poskusili s paro pod visokim pritiskom doseči tako termični učinek kot mehansko uničenje biofilma ob hkratni uporabi razkužil, vendar tudi s to kombinacijo niso dosegli trajnih rezultatov (1). Samorazkuževalna odtočna kolena uporabljajo kombinacijo vibracij z ultravijolično svetlobo za odstranjevanje biofilmov in zmanjševa-

nje koncentracije bakterij v biofilmu, delno pa vplivajo tudi na zmanjšano tvorbo biofilma, kar ima za posledico manjšo pogostost z umivalniki povezanih izbruhov (11, 12). Te intervencije so pogosto vezane na še druge ukrepe, tako da je včasih težko oceniti njihov učinkovitost.

- Namestitvev protibakterijskih filtrov: je kratkoročen ukrep, če dokažemo bakterije v vodi, kljub ustreznemu čiščenju in razkuževanju pip in izlivk. Potrebna so natančna navodila glede vzdrževanja in menjave filtrov, saj lahko pride do puščanja ali dodatne mikrobiološke kontaminacije (9).
- Zamenjava umivalnikov, odtokov in vodovodne napeljave: zamenjava kompletnega sistema umivalnikov s pripadajočim odtočnim sistemom je najučinkovitejši ukrep pri obvladovanju izbruhov, povezanih z umivalniki. Vendar včasih tudi to ni povsem učinkovito, saj se lahko bakterije iz biofilmov v stenskih odtočnih ceveh retrogradno razširijo nazaj v koleno in odtočni sistem umivalnika. Vsekakor je dolgoročno najboljša rešitev odstranitev umivalnikov za umivanje rok iz bolniških sob. To je mogoče v okoljih, kjer dosegajo visok odstotek upoštevanja razkuževanja rok zdravstvenih delavcev in imajo majhno pojavnost okužb s *Clostridioides difficile* (1).

RAZISKOVALNE STRATEGIJE ZA ZMANJŠEVANJE NEVARNOSTI OKUŽB, POVEZANIH Z UMIVALNIKI/ODTOKI

V raziskovalne namene se uvajajo številne metode, večina temelji na razgrajevanju biofilma in preprečevanju tvorbe biofilma. Uporabljajo različne encime, predvsem proteaze, DNA-ze in polisaharidne depolimeraze v kombinaciji z razkužili, s čimer se poveča biocidni učinek. Učinek je zelo odvisen od pravilno izbrane kombinacije encimov glede na vrsto in naravo biofilma, zato v praksi metoda ni zelo učinkovita (izjema je uporaba v prehranski industriji). Bakteriofagi z lahkoto prehajajo v biofilm, vendar je velik omejitveni dejavnik, da so vrstno specifični in da praviloma ne vemo, katere bakterije so v biofilmu, saj z vzorčenjem včasih dokažemo samo bolj aktivne bakterije, medtem ko sesilnih ne uspemo osamiti. Za preprečevanje nastanka biofilma se preizkuša tudi uporaba kovin, ki imajo baktericidni potencial. Za najbolj učinkovitega pri zmanjševanju bakterijskega bremena v umivalnikih in odtočnem sistemu umivalnikov se je izkazal baker (1).

ZAKLJUČEK

Reaktivno delovanje in ukrepi za omejevanje izbruhov okužb, povezanih z umivalniki/odtoki, so pri odstranjevanju bakterij iz teh okolij in v nekaterih primerih tudi pri preprečevanju prenosa na bolnike žal nadvse neučinkoviti. Navodila, da se umivalniki uporabljajo samo za higieno rok, na žalost niso učinkovita, saj se v praksi še vedno uporabljajo tudi za druge namene. Pri preventivi je pomembno že načrtovanje umivalnikov: kje so res potrebni in kje jih lahko nadomestijo razkužila za higieno rok, kje v bolniški sobi naj bodo nameščeni (zaželeno je, da so vsaj meter od postelje in delovnih površin), kakšni naj bosta globina in material, kako naj bo nameščena pipa, kakšna naj bo zaščita nad odtokom v koritu umivalnika in iz kakšnega materiala naj bodo odtočne cevi in kolena.

Ko biofilm nastane v odtočnem sistemu umivalnikov in zidnih odtočnih ceveh, ga je praktično nemogoče odstraniti. Z ukrepi lahko dosežemo prehodno dekontaminacijo in zmanjšano koncentracijo bakterij, vendar se po prekinitvi ali ob

nedoslednem izvajanju ukrepov kolonizacija ponovno razvije. Z ustreznim načrtovanjem, upoštevanjem navodil za uporabo umivalnikov ter ustreznim čiščenjem in razkuževanjem lahko zmanjšamo tvorbo biofilmov in nevarnost za prenos bakterij iz umivalnikov in odtokov na bolnike. Ni pa realno pričakovati, da bomo v umivalnikih in odtokih dosegli sterilno okolje.

LITERATURA

1. Parkes LO, Hota SS. Sink-Related Outbreaks and Mitigation Strategies in Healthcare Facilities. *Curr Infect Dis Rep.* 2018;20:42.
2. Ayliffe GAJ, Rabb JR, Collins BJ, Lowbury EJJ, Newsom SWB. *Pseudomonas aeruginosa* in hospital sinks. *Lancet.* 1974;7:578–81.
3. Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis.* 2001;33(8):1387–92.
4. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol.* 2005;13(1):34–40.
5. Stjärne Aspelund A, Sjöström K, Olsson et al. Acetic acid as a decontamination method for sink drains in a nosocomial outbreak of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect.* 2016;94(1):13–20.
6. Hota S, Hirji Z, Stockton K, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Jan;30(1):25–33.
7. Kotay S, Chai W, Guilford W, et al. Spread from the Sink to the Patient: *In Situ* Study Using Green Fluorescent Protein (GFP)-Expressing *Escherichia coli* To Model Bacterial Dispersion from Hand-Washing Sink-Trap Reservoirs. *Appl Environ Microbiol.* 2017;83(8):e03327-16.
8. Valentin AS, Santos SD, Goube F, et al. A prospective multicentre surveillance study to investigate the risk associated with contaminated sinks in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(9):1347.e9–14.
9. Shaw E, Gavaldà L, Càmara J, et al. Control of endemic multidrug-resistant Gram-negative bacteria after removal of sinks and implementing a new water-safe policy in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2018;98(3):275–81.
10. Hot water might disinfect sinks better than chlorine. [cited 2023 Oct 6] Dostopno na: Hot Water Might Disinfect Sinks Better Than Chlorine (infectioncontroltoday.com).
11. Mathers AJ, Vegesana K, German Mesner I, et al. Intensive Care Unit Wastewater Interventions to Prevent Transmission of Multispecies *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Organisms. *Clin Infect Dis.* 2018;67(2):171–8.
12. Kossow A, Kampmeier S, Willems S, et al. Control of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients by a Novel Bundle Including Remodeling of Sanitary and Water Supply Systems. *Clin Infect Dis.* 2017;65(6):935–42.

Problem gradenj v zdravstvu

The problem of constructions in healthcare

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ukrepi za zagotavljanje varnosti, adaptacije, glive, legionela

Gradnje v zdravstvu predstavljajo velik problem, saj se lahko med izvajanjem del imunsko oslabljeni bolniki okužijo z glivami. Neustrezno ravnanje z vodovodnim omrežjem med gradbenimi deli pa lahko privede tudi do okužb bolnikov in zaposlenih z bakterijami iz rodu *Legionella*. Mikroorganizmom se žal ne moremo izogniti, saj se nahajajo v zunanjem in notranjem okolju, zato je pri novogradnjah ali adaptacijah v zdravstvenih ustanovah vedno potreben sistemski pristop. Sodelovati mora ekipa strokovnjakov z različnih področij, ki morajo upoštevati vse zahteve za zagotavljanje varnosti bolnikov in zaposlenih pred možnimi okužbami.

ABSTRACT

KEY WORDS: safety measures, adaptations, fungi, legionella

Constructions in healthcare are a major problem, as they can be the cause of fungal and mould infections in immunocompromised patients. Inadequate management of the plumbing system during construction work can also lead to infections of patients and staff with *Legionella* spp. Unfortunately, micro-organisms cannot be avoided, as they are found in both the indoor and outdoor environment, and a systems approach is always needed when new buildings or adaptations are being constructed in healthcare facilities. A multidisciplinary collaboration of professionals is needed, taking into account all the requirements needed to ensure the safety of patients and staff from possible infections during construction.

UVOD

Gradnje v zdravstvu zaradi možnosti nastanka okužb imunsko oslabljenih bolnikov z glivami, ki so poleg legionel najpogostejši povzročitelji bolnišničnih okužb, povezanih z gradbenimi deli (adaptacije in novogradnje), lahko povzročijo številne težave. Glive se nahajajo v našem zunanem in notranjem okolju, najdemo pa jih tudi v različnih gradbenih materialih. Prav tako so lahko nosilci virusov, bakterij in gliv tudi ljudje, živali ter žuželke. Zelo velik vpliv na preživetje in širjenje mikroorganizmov imajo fizikalne razmere v prostoru, v katerem bivamo. Ugotovljeno je, da ljudje kar 80 % časa preživimo v zaprtih prostorih, bodisi bivalnih ali delovnih (1).

¹ Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana;
Korespondenca: tanja.straus@kclj.si

V bolnišničnem okolju je zato še zlasti pomembno vzdrževanje klimatskih in prezračevalnih naprav, saj so te lahko vir okužb za bolnike.

Namen prispevka je ozaveščanje zdravstvenih delavcev o najpogostejših povzročiteljih bolnišničnih okužb, povezanih z novogradnjami ali adaptacijami v zdravstvu, ter ukrepov za njihovo preprečevanje.

GLIVE

Glive so mikroorganizmi, razširjeni vsepovsod. Sposobne so rasti na skoraj vseh naravnih in sintetičnih materialih, zelo jim ustrežata vlažno okolje in prisotnost anorganskih snovi (2). Najpogostejše glive v bivalnem in zunanjem okolju so iz rodov *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium* in *Aspergillus* (3). Glivne bolnišnične okužbe so žal dokaj pogoste in se hitro širijo. Glive lahko pri bolnikih povzročijo okužbe (t. i. mikoze), simptome in znake zaradi toksičnih učinkov mikotoksinov ter preobčutljivostne reakcije. Zdravljenje je dolgotrajno, okužbe pa so lahko tudi smrtno nevarne (4). Mikotoksini so različni sekundarni presnovki, ki se izločajo ob rasti in razmnoževanju gliv (5). Toksigene glive so izolirali predvsem iz gradbenega materiala in zraka v vlažnih stavbah, zato lahko sklepamo, da so mikotoksini v zraku pri stanovanjcih povzročili klinične znake, kot so kašelj, draženje kože, sluznic oči in dihal, glavobol, utrujenost (6). Vendar pa prisotnost gliv v stavbi še ne pomeni, da so v zraku velike količine mikotoksinov (7). Vir eksogenih glivnih okužb so lahko okrasne rastline, cvetje, razpadajoči organski material, sveže sadje, voda in gradbena dela v okolici bolnišnice (4). Prah je ustrezno mikrookolje za razmnoževanje mikroorganizmov, ki se v prostorih širijo po zraku, prilepljeni na prašne delce, in usedajo na površine (8, 9). V povprečju je količina mikroorganizmov v zraku pred začetkom gradbenih del v prostorih manjša kot med opravljanjem del (10). Na rast gliv vplivajo predvsem voda, vlaga, slaba izolacija stavb, kondenz in neustrezno prezračevanje (3). Zaradi vseh teh dejavnikov je v bolnišnicah potrebno redno spremljati mikroklimatske dejavnike, kot so temperatura, relativna vlažnost in prezračevanje (11). V bolnišničnih okoljih, kjer je preprečevanje glivnih okužb izrednega pomena, je vzorčenje zraka najpomembnejša metoda za ugotavljanje prisotnosti gliv v prostoru (12, 13).

LEGIONELE

Legionele so v naravi prisotne v vodi in v zemlji, njihov naravni življenjski prostor pa so predvsem različna vodna okolja. V stavbah so najboljše okolje za njihovo razmnoževanje vodovodni sistemi, še zlasti slepi vodi. V manj pretočnih ceveh včasih zastaja voda in posledično nastane biofilm, ki deluje kot zaščita za legionele. Najugodnejša temperatura za razmnoževanje legionel je med 25 in 42 °C, zato mora biti za preprečitev njihovega razmnoževanja, rasti in razvoja temperatura vode v ceveh ali nad 50 °C ali pod 20 °C (14). Zavedati se moramo, da je legionele iz vodovodnega sistema zelo težko odstraniti. Predvsem moramo paziti, da prepoznamo mesta, kjer bi se lahko razmnoževale, in da nevarnost razmnoževanja zmanjšamo na najmanjšo možno mero (15).

NAVODILA PRI GRADNJAH

Pri adaptacijah in gradnjah v zdravstvenih ustanovah moramo upoštevati slovenske prostorsko-tehnične smernice (TSG-12640-002:2021), ki so razdeljene na štiri

področja, in sicer: splošni del, splošne bolnišnice z do 400 posteljami, zdravstveni domovi in urgentni centri (16).

Najpomembnejše je upoštevanje sledečega:

- ustrezna velikost prostorov za zaposlene in bolnike;
- nekrižanje čistih in nečistih poti;
- ustrezen razmik med posteljami;
- ustrezno odločanje in svetovanje pri gradnjah izolacijskih sob;
- pravilna izbira materialov, ki se lahko čistijo in razkužujejo;
- primerna urejenost sanitarnih prostorov;
- ustrezni ločeni skladiščni prostori za shranjevanje čistih in nečistih pripomočkov ter opreme;
- ureditev nečistega prostora za odpadke.

Pomembno je, da se v pripravljene načrte vnesejo tudi navodila glede zaščite pri izvajanju gradenj oziroma adaptacij v zdravstvenih ustanovah. V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana imamo za ta namen interna navodila, ki vključujejo tudi obrazec *Zaščitni ukrepi pri izvajanju gradbenih del*, ki se ga izpolni in ga morajo izvajalci pri delih dosledno upoštevati.

KAKO PREPREČUJEMO OKUŽBE PRI GRADNJAH

Tako pri novogradnjah kot tudi pri adaptacijah v zdravstvenih ustanovah moramo vedno načrtovati sistemski pristop. Sodelovati mora ekipa strokovnjakov iz različnih strok. Običajno je načrtovanje prenove oddelkov zdravstvenih ustanov zahtevnejše kot novogradnja, saj moramo načrtovati ustrezne zaščitne ukrepe, ki se izvajajo v času obnove.

Pri velikih adaptacijah in gradnjah morajo zato sodelovati strokovnjaki za načrtovanje in razvoj:

- arhitekti in ekonomisti,
- gradbeni pogodbeniki,
- varnostni inženirji,
- strokovnjaki za varstvo okolja,
- strokovnjaki za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb ter
- podporne službe.

Ustanovljena mora biti tudi delovna skupina za nadzor in koordinacijo del.

Interna navodila UKCL navajajo naslednje zaščitne ukrepe, ki jih je potrebno izvajati v času adaptacijskih del ali gradnje:

- vzpostaviti je treba nepropustno protiprašno zaščito delovišča;
- vrata, ki se ne uporabljajo, je treba zatesniti z lepilnimi trakovi;
- izvajalci del morajo na delovišče prihajati v čistih oblačilih in obutvi in z očiščenimi delovnimi pripomočki;
- dela je treba izvajati tako, da se ne dviguje prah;
- plošče tehničnega stropa, ki so bile odmaknjene zaradi pregleda, je treba takoj po opravljenem delu očiščene in razkužene znova namestiti;
- stene je treba ob posegu vanje močiti, da se zmanjša tvorba prahu;
- v primeru, da so v prostoru delovišča ventilacijski jaški, jih je treba ustrezno protiprašno zaščititi;
- ob vhodu na delovišče oziroma izhodu je treba namestiti mokre predpražnike;

- gradbene odpadke je treba zbirati na delovišču in jih odstranjevati v zaprtih zabojnikih po točno določeni transportni poti;
- površine, na katerih se je nabral prah, je treba večkrat dnevno mokro očistiti;
- protiprašno zaščito je treba pred odstranitvijo mokro očistiti in razkužiti;
- pri odstranitvi protiprašne zaščite je treba paziti, da se ne praši;
- po koncu del je treba mokro očistiti in po potrebi razkužiti delovišče.

Ukrepi, ki jih je potrebno upoštevati ob izvajanju gradbenih delih na vodovodnem omrežju, pa so po internih navodilih UKCL naslednji:

- vsak odkriti mrtvi rokav je potrebno takoj odstraniti;
- pred posegi v bolnišnično vodovodno omrežje je potrebno obvestiti za to pristojne osebe, ki organizirajo vse ustrezne ukrepe, da preprečijo kontaminacijo vodovodnega omrežja in posledično pojav okužb;
- ob prevzemu novih prostorov mora izvajalec del priložiti ustrezna dokazila, da v vodovodnem sistemu novega objekta ni prisotna legionela in da je voda ustrezna, kot je to določeno v sprejetih pravilnikih.

Tehnični prevzem objekta brez teh dokazil ni dovoljen.

ZAKLJUČEK

Osnova varnostnih ukrepov pri izvajanju novogradenj in adaptacij v zdravstvu sta ocena tveganja za bolnike, ki jo opredelijo ustrezni strokovnjaki iz zdravstvene ustanove, in ocena tveganja, ki jo pripravijo izvajalci gradbenih del. Določiti je potrebno pristojnosti in odgovornosti pri izvajanju gradbenih del ter odgovorne osebe za nadzor nad upoštevanjem zaščitnih ukrepov. Poleg mikroorganizmov, ki se širijo po zraku (npr. glive), pri gradnjah v zdravstvu ne smemo pozabiti tudi na legionele. Med izvajanjem del je nujno redno spremljanje obstoječega stanja in preverjanje, ali izvajalci natančno upoštevajo predpisane zaščitne ukrepe. Po končanih gradbenih oziroma adaptacijskih delih pa je potrebno opraviti večkratni nadzor nad čiščenjem, še preden se prostori bolnišnice ali zdravstvenega zavoda začnejo znova uporabljati.

LITERATURA

1. Bernstein JA, Alexis N, Bacchus H, et al. The health effects of non-industrial indoor air pollution. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):585–91.
2. Samet JM, Spengler JD. Indoor environments and health: moving into the 21st century. *Am J Public Health*. 2003;93(9):1489–93. Méheust D, Cann P, Reboux G, et al. Indoor fungal contamination: Health risks and measurement methods in hospitals, homes and work places. *Crit Rev Microbiol*. 2014;40(3): 248–60.
3. Kordbachen P, Zaini F, Kamali P, et al. Study on the sources of nosocomial fungal infections at intensive care unit and transplant wards at a teaching hospital in Tehran. *Iranian Journal of Public Health*. 2005;341–8.
4. Soroka PM, Cyprowski M, Szadkowska-Stańczyk I. Occupational exposure to mycotoxins in various branches of industry. *Med Pr*. 2008;59(4):333–45.
5. Bonetta S, Mosso S, Sampò S, et al. Assessment of microbiological indoor air quality in an Italian office building equipped with an HVAC system. *Environ Monit Assess*. 2010;161(1–4):473–83.
6. Halios CH, Helmig CG. Temporal evolution of the main processes that control indoor pollution in an office micro environment: a case study. *Environ Monit Assess*. 2010;167(1–4):199–217.
7. Florian, MLE. Heritage Eaters: Insects and Fungi in Heritage Collections [B]; 1997 [cited 2023 Nov 8]. Dostopno na: <https://open.library.ubc.ca/soa/cIRcle/collections/ubccommunityandpartnerspublicati/52387/items/1.0342857>.
8. Maggi O, Persiani AM, Gallo F, et al., Air borne fungal spores in dust present in archives: Proposal for a detection method, new for archival materials. *Aerobiologia*. 2000;16(3):429–34.

-
9. Karbowska-Berent J, Górny RL, Strzelczyk AB, et al. Airborne and dust borne microorganisms in selected Polish libraries and archives. *Building and Environment*. 2010;46(10):1872–19.
 10. Pasquarella C, Saccani E, Sansebastiano GE, et al. Proposal for a biological environmental monitoring approach to be used in libraries and archives. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19(2):209–12.
 11. Muiioz P, Budlo A, Bouza E. Environmental surveillance and other control measures in the prevention of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7(2):38–45.
 12. Sehulster LM, Chinn RYW, Arduino MJ, et al. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations from CDC and the Health care Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC); 2003 [cited 2023 Nov 8]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/environmental/index.html>.
 13. Hojs A, Petrovič A, Furlan N. Preprečevanje legioneloz v javnih objektih. *Zdravstveno varstvo*. 2002;41:299–304.
 14. Musič D. Preprečevanje legioneloz v bolnišničnem okolju. Sterilizacija ni igra. *Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije*. 2009:40–7.
 15. Tehnična smernica za graditev TSG-12640-002:2021, tehnična smernica za graditev za zdravstvene stavbe. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2021 [cited 2023 Nov 8]. Dostopno na: https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/Novice/TSG_12640_002_2021_ZDRAVSTVENE-STAVBE.pdf.

Vzorčenje okolja operacijskih dvoran in interpretacija

*Sampling the environment of the operating theatre
and interpretation*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sedimentacijska metoda, volumetrične metode, brisi površin, RODAC, z zdravstvom povezane okužbe

Okužbe, povezane z zdravstvom, postajajo velik javnozdravstveni problem. Številne se prenašajo po zraku in ravno zato je njihovo omejevanje poseben izziv. Najpogostejši poti okužbe v operacijskih dvoranah sta usedanje bakterij in plesni v anatomsko sicer sterilna mesta med operativnimi in drugimi invazivnimi posegi ter prenos prek kontaminiranih rok in predmetov. Poznavanje koncentracije plesni in bakterij v zraku ter na površinah bolnišničnega okolja tako lahko vodi do ukrepov, ki bolnika zaščitijo pred okužbo. Strokovna in znanstvena literatura na to temo podaja neenotne in včasih dvoumne informacije, kar se kaže tudi v odsotnosti specifičnih, enotnih mednarodnih priporočil ali smernic, ki bi predpisovali metodologijo vzorčenja in interpretacijo dobljenih rezultatov. Kirurški in intenzivni oddelki ter mikrobiološki laboratoriji so tako prepuščeni sami sebi, kar vodi v precejšnje razlike pri izvajanju mikrobiološkega nadzora operacijskih dvoran.

ABSTRACT

KEY WORDS: settle plate method, active sampling methods, surface swabs, RODAC, healthcare-associated infections

Healthcare-associated infections represent a major public health problem. Many infections are airborne, making their containment a particular challenge. The most common entry point for bacteria and molds in operating rooms is infection of otherwise anatomically sterile sites during surgical and other invasive procedures and transmission via contaminated hands and objects. Knowledge of the concentration of molds and bacteria in the air and on the surfaces of the hospital environment can therefore lead to measures that protect the patient from the infection itself. The literature on this subject provides contradictory and sometimes ambiguous

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana;

² Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: rok.tomazin@mf.uni-lj.si

information, which is reflected in the lack of specific, uniform international recommendations or guidelines that would define the methodology of sampling and the interpretation of the results obtained. Surgical and intensive care departments and microbiology laboratories are therefore left to their own devices, leading to significant differences in the implementation of microbiological control of operating rooms.

OKUŽBE, POVEZANE Z ZDRAVSTVOM, TER NADZOR ZRAKA IN POVRŠIN V OPERACIJSKIH DVORANAH

Bakterijske in glivne okužbe, povezane z zdravstvom, se pojavljajo zaradi prenosov prek kontaminiranih rok zdravstvenih delavcev, ob posegih v primarno sterilna anatomna mesta, prek kontaminiranih infuzijskih pripravkov in bioloških materialov ter prek kontaminiranega zraka (1–4). Bakterijske okužbe kirurških ran spadajo med najpogostejše oblike z zdravstvom povezanih okužb, saj zajemajo do 17 % le-teh oziroma do 38 % vseh bolnišničnih okužb pri kirurških bolnikih, medtem ko so bolnišnične invazivne mikoze problem predvsem v gradbeno slabo zasnovanih zdravstvenih ustanovah (1, 3, 5–7). Skupna točka bolnišničnih okužb, povezanih z operacijskimi dvoranami, so zvišani morbiditeta in mortaliteta, podaljšana hospitalizacija in navsezadnje tudi večji stroški (3, 5, 6, 8). Večino z zdravstvom povezanih okužb (80–87 %) povzročata 12–17 mikrobnih vrst, med njimi predvsem stafilokoki, enterokoki, določene enterobakterije, psevdomonade in nekatere oportunistično patogene glive (1, 9, 10). Vzrok okužb sta običajno vdihavanje mikroorganizmov in njihovo usedanje na izpostavljena primarno sterilna anatomna mesta (11–14). V bolnišničnem kontekstu so pomembne še pooperativne okužbe ran in primarne okužbe kože kot posledica usedanja bakterij in konidijev v kirurško rano ali na poškodovano kožo (3, 11, 12). Dejavniki, ki vplivajo na okužbe, povezane z zdravstvom, je zaradi neustreznega nadzora okolja operacijskih dvoran več, v prvi vrsti so to dejavniki, povezani z bolnikom, in dejavniki, povezani s kirurškim posegom (3, 4, 7, 14, 15). Pomemben pa je tudi dejavnik okolja samih operacijskih dvoran, kot je mikrobiološka čistost površin, inventarja in zraka (3, 14). Vir glivnih okužb so največkrat gradbena in obnovitvena dela v bližini enot z bolniki z visokim tveganjem oz. v bližini bolnišnic (5). Mikroorganizmi se širijo v prostore prek neustreznega prezračevanja bolnišničnih prostorov (odprta okna, dovod nefiltriranega zraka, neustrezno očiščeni filtri ipd.), prek kontaminiranih rok in rastlin (lončnic, cvetličnih šopkov) ter predmetov, kot so brizge, igle, leseni depresorji jezika, gaze, elektronske naprave v operacijski dvorani in drugo (11, 12, 16). Mikrobiološki nadzor zraka in površin v operacijskih dvoranah ima pomembno mesto kot ena od metod, s katerimi lahko realno ocenimo tveganje za bolnike ter uspešnost čiščenja in razkuževanja.

VZORČENJE ZRAKA

Približno petina vseh bolnišničnih okužb naj bi bila povezana z aerogeno/kapljično potjo, podobno velja za pooperativne okužbe ran (16, 17). Plesni, pa tudi bakterije, zaradi ubikvitarne prisotnosti, enostavne aerosolizacije, sposobnosti dolgotrajnega lebdenja in prehajanja v notranje prostore od zunaj predstavljajo posebno kategorijo bolnišničnih patogenov, ki jih je težko nadzorovati. Iz tega sklepamo, da je spremljanje »infektivnosti« zrača za določene skupine bolnikov pomembno in se ga lahko lotimo na več načinov. Prvi je ugotavljanje števila in velikosti aerosoliziranih

delcev, kar dobro korelira z dopustnimi mejami po farmacevtski klasifikaciji čistih sob po standardu ISO 14644-1:2015. Drugi način pa je mikrobiološki nadzor čistosti prostorov (3, 18). V prvem primeru metodologijo odlikujeta visoka ponovljivost in točnost, toda rezultati slabo korelirajo z mikrobnim bremenom, kar otežuje ocenitev tveganja za nastanek z zdravstvom povezanih okužb (19, 20). V drugem primeru pa z mikrobiološkimi metodami pridemo do rezultatov, ki najbolj realno predstavijo mikrobnost kontaminacijo in s tem tveganje za bolnika. V zraku operacijskih dvoran rutinsko dokazujemo prisotnost gliv in bakterij, medtem ko virusov, ki so sicer tudi pomembni infektivni agensi v zraku, običajno ne dokazujemo (21–24). Glavni razlog je neenotnost literature glede metodologije vzorčenja in prispevka k preprečevanju in obvladovanju virusnih okužb v zdravstvenih ustanovah ter nizke koncentracije aerosoliziranih virusov, kar lahko povzroči lažno negativne rezultate (21, 24, 25).

Z vzorčenjem zraka poskušamo poleg neposrednega tveganja za bolnika posredno opredeliti še ustreznost prezračevalnih in filtracijskih sistemov (vzorčenje operacijskih dvoran med mirovanjem) in ustreznost oz. spoštovanje pravil obnašanja/dela v operacijski dvorani (vzorčenje aktivnih, delujočih operacijskih dvoran) (3, 19, 23, 26).

Mikrobiološke metode vzorčenja zraka delimo na dve skupini (22, 23, 27):

- pasivno vzorčenje, ki temelji na usedanju mikrobov na trdna gojišča, in
- aktivno vzorčenje, ki temelji na črpanju zraka na trdna ali tekoča gojišča oz. v različne tekočine.

Obe metodologiji sta namenjeni detekciji plesni in bakterij v zraku, različica aktivnega vzorčenja pa omogoča še detekcijo virusov. Prav izbira tipa vzorčenja je glavna težava standardizacije preiskave – metodologiji sta si namreč različni skrajna v vseh pogledih, od enostavnosti izvedbe prek občutljivosti in točnosti pa vse do načina podajanja in interpretacije rezultatov. Številna priporočila in standardi podajajo mejne vrednosti za dopustne koncentracije mikroorganizmov v zraku, vendar ne ponujajo eksplicitnih informacij o načinu vzorčenja (3, 23, 27, 28).

Metodologiji veljata za dokaj enakovredni v določenih situacijah, vendar moramo med njima izbirati, saj lahko kombiniranje metod vodi v nejasno podajanje in interpretacijo rezultatov (22, 23). Enakovrednost se kaže predvsem pri vzorčenju prostorov, kjer pričakujemo višje mikrobnost, pri vzorčenju (ultra)čistih prostorov, kot so na primer operacijske dvorane in bolniške sobe z nadtlakom, pa zaradi večje občutljivosti dajemo prednost metodam aktivnega vzorčenja (3, 23, 27, 28).

PASIVNO VZORČENJE

Metode pasivnega vzorčenja zraka so se sprva uveljavile v proizvodnji zdravil in kasneje prešle še v zdravstvene ustanove (3, 22). Pasivno vzorčenje pozna eno samo metodo, in sicer sedimentacijsko, pri kateri odprte agarske plošče za nekaj časa izpostavimo po prostoru. Po končani izpostavitvi plošče pokrijemo in inkubiramo pri izbrani temperaturi, običajno 37 °C. Obstajajo številne različice, med njimi je najbolj uveljavljena metoda 1/1/1 – agarske plošče premera 9 cm za eno uro izpostavimo v prostoru en meter od tal ter en meter od sten in večjih objektov. Različica te metode je opisana tudi v smernicah *Dobre proizvodne prakse* Evropske komisije za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA) in je primarno namenjena farmacevtski industriji (22). Tehnična izvedba vzorčenja je omenjena le posredno, jasno pa so

zastavljeni interpretacijski kriteriji in razmejitvene vrednosti (22). Način vzorčenja je med različicami sedimentacijske metode konstanten, variirajo predvsem raba gojišč, čas inkubacije in interpretacija rezultatov. Uporabljajo se številna trdna gojišča, odvisno od tega, katere mikroorganizme želimo v zraku dokazati (3). Med bakteriološkimi gojišči se najpogosteje uporablja krvni agar, med mikološkimi pa agar s sladnim ekstraktom in Sabouraudov agar (3, 28, 29).

Sedimentacijska metoda temelji na usedanju konidijev in sporangiospor na izpostavljeno gojišče, zato so rezultati izraženi s hitrostjo usedanja v kolonijskih enotah na kvadratni meter na uro (CFU/m²/h; angl. *colony forming unit*, CFU) (3). S sedimentacijsko metodo tako ne dobimo informacije o količini mikroorganizmov v določeni prostornini zraka. Hitrost usedanja bakterij je bistveno večja kot hitrost usedanja plesni, saj so te prilagojene na lebdenje in potovanje po zraku, posledično je tudi občutljivost sedimentacijske metode za detekcijo bakterij boljša, vsaj v primeru vzorčenja čistih prostorov (16, 29, 30). Nekatera priporočila tako odsvetujejo sedimentacijsko metodo za ugotavljanje koncentracije plesni v zraku (3).

Večina priporočil in smernic, ki urejajo mikrobiološki nadzor bolnišničnega okolja, predvsem v operacijskih dvoranah, ne podaja mejnih vrednosti za primere vzorčenja s sedimentacijsko metodo, ampak mejne vrednosti v CFU/m³, pridobljene z metodami aktivnega vzorčenja (23, 28, 31). Standardizaciji interpretacije rezultatov so se najbolj približali v EMA, kjer so postavili razmejitvene vrednosti tako za pasivne kot aktivne vzorčevalne metode za prostore različnih ravni čistosti (22). Žal so smernice mišljene za uporabo v farmacevtski industriji in ne v zdravstvenih ustanovah, vendar jih z določeno mero previdnosti lahko uporabimo tudi pri nadzoru okolja operacijskih dvoran. Za prostore A-kategorije, kamor bi lahko uvrstili operacijske dvorane z laminarnim vertikalnim zračnim tokom in HEPA-filtracijo zraka, predvidevajo odsotnost rasti tako bakterij kot gliv na ploščah, ki so bile izpostavljene 4 ure (22). Podobno so v Švici postavili razmejitvene vrednosti za operacijske dvorane s turbulentnim zračnim tokom, in sicer do 786,4 CFU/m²/h (bakterije skupaj s plesnimi) za mirujoče dvorane oziroma do 3932,1 CFU/m²/h (bakterije skupaj s plesnimi) za aktivne dvorane (28).

Pozitivne lastnosti sedimentacijske metode so predvsem enostavnost izvedbe, dejstvo, da ne moti naravnega toka zraka, in rezultati, ki korelirajo z dejanskim tveganjem (na agarskih ploščah dobimo mikroorganizme, ki z usedanjem v anatomsko sterilne predele dejansko lahko povzročijo okužbe) (31). Med slabše lastnosti pa štejemo slabšo občutljivost v ultračistih prostorih in pomanjkanje mejnih vrednosti v mednarodnih smernicah (3, 31).

AKTIVNO VZORČENJE

Aktivno vzorčenje zraka izvajamo z volumetričnimi metodami, pri katerih določeno prostornino zraka prečrpamo na trdna ali tekoča gojišča. Volumetrične metode so se v ultračistih prostorih izkazale za občutljivejše od sedimentacijske metode, saj zajamejo tudi mikroorganizme, ki se usedajo počasneje (28, 32).

V grobem ločimo impaktorsko in impingersko vzorčenje – pri prvem gre za črpanje zraka neposredno na agarske plošče, pri drugem pa v določeno tekočino, ki jo lahko porabimo bodisi za inokulacijo agarskih plošč bodisi za molekularnobiološke preiskave. Pri obeh načinih vzorčenja poznamo več tipov vzorčevalnikov, ki se razlikujejo po hitrosti črpanja zraka, prostornini zajetega zraka, številu nosilcev

agarskih plošč itd. Ko vzorčimo zrak, se moramo zavedati, da je zrak zelo kompleksen vzorec, katerega mikrobiološka sestava je odvisna od številnih dejavnikov, kar je povezano z majhno ponovljivostjo (3, 21, 24, 29, 30). Ključni pomen za podajanje in interpretacijo rezultatov ima torej prostornina zajetega zraka, ki je odvisna predvsem od stopnje čistosti vzorčenega prostora. Večjo reprezentativnost vzorca dosežemo z večjo prostornino, zato se teži k vzorčenju čim večjih prostornin. V literaturi se pojavljajo različne prostornine za isti tip prostora, kar ovira pripravo skupnih smernic, za operacijske dvorane se na primer priporoča odvzem od 0,25 do 2 m³ zraka (19, 23, 28), ali pa celo teh priporočil sploh ni (22). Omejitve pri prostornini postavljajo tudi metode same – z impaktorskimi vzorčevalniki, ki se rutinsko uporabljajo, ne moremo zajeti več kot 1 m³ zraka, saj se sicer gojišča preveč izsušijo. Pri impingerskih vzorčevalnikih te težave ni, ker lahko, vsaj v teoriji, vzorčimo tudi več kot 10 m³. Negativna plat impingerskih vzorčevalnikov je predvsem to, da med vzorčenjem precej tekočine izhlapi, kar 500 μl/min pri 20 °C in 60-odstotni relativni zračni vlagi, kar povzroči reaerosolizacijo že vzorčenih mikroorganizmov in s tem lažno nižje mikrobne koncentracije (33). Hkrati so impingerski vzorčevalniki za rutinsko delo nepraktični, zahtevnejši za pripravo, obdelava vzorcev po vzorčenju pa od laboratorija zahteva bolj kompleksno obravnavo (lastne izkušnje).

Najpomembnejša prednost volumetričnih metod so visoka občutljivost, omejebe v nacionalnih smernicah in postavljene razmejitvene vrednosti v CFU/m³ za različne tipe prostorov, predvsem za operacijske dvorane (3, 19, 22, 23, 28). Razmejitvene vrednosti se v glavnem razlikujejo glede na tip prezračevanja operacijskih dvoran in aktivnosti v dvorani med vzorčenjem (dvorane v mirovanju in aktivne dvorane) (3, 22, 23, 32, 34). Razmejitvene vrednosti so oblikovane še glede na izolate – za bakterije, plesni in obe skupini mikrobov skupaj. Prepoznali so tudi indikatorske mikroorganizme, ki morajo biti odsotni: taki so med plesnimi na primer vrste iz rodu *Aspergillus*, predvsem *A. fumigatus*, in vrste iz reda *Mucorales*, ki za bolnike predstavljajo največje tveganje (23). Med bakterijskimi vrstami tako ne toleriramo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* in po Gramu negativnih bacilov, predvsem *Pseudomonas* spp. in *Enterobacteriaceae* (23). Za ostale bakterijske vrste, predvsem predstavnike normalne kožne mikrobiote, enotnih razmejitvenih vrednosti ni oziroma se v različnih priporočilih žal razlikujejo. V *Smernicah za vzorčenje zraka in površin v operacijskih dvoranah* (IMI MF UL) je kot najvišja dovoljena koncentracija vseh poraslih mikroorganizmov (bakterije in glive skupaj) v operacijskih dvoranah z ultračistimi razmerami in vertikalnim laminarnim zračnim tokom navedeno:

- ≤ 10 CFU/m³ znotraj operacijskega polja in
- ≤ 20 CFU/m³ zunaj območja vertikalnega laminarnega zračnega toka.

V primeru operacijskih dvoran, kjer se izvajajo kirurški posegi z visokim tveganjem (npr. operacije kosti, velikih sklepov z vstavitvijo implantov, operacije hrbtenice, nevrokirurške in oftalmološke operacije, operacije pri odprtem prsnem košu idr.) in ki imajo turbulentni zračni tok s končno filtracijo zraka prek filtrov, ki odstranijo > 95 % delcev velikosti 0,3 μm, se priporoča:

- ≤ 25 CFU/m³ znotraj operacijskega polja in
- ≤ 35 CFU/m³ znotraj operacijskega polja v dvoranah z manj zmožljivo filtracijo.

Te razmejitvene vrednosti veljajo v mirujočih dvoranh, torej dvoranh, v katerih pred in med vzorčenjem ni kirurških posegov oz. v dvorani ni ljudi. S tem pristopom mikrobiološko preverjamo ustreznost prezračevalnih in filtracijskih sistemov.

Nasprotniki volumetričnih metod vidijo glavno pomanjkljivost v vrtnčenju zraka med vzorčenjem, ker se s tem zmoti naravni zračni tok. Posledično naj bi dobili popačeno informacijo za oceno tveganja, saj tako v oceni upoštevamo tudi mikroorganizme, ki v zraku zaradi težjega usedanja ne predstavljajo neposredne grožnje bolniku (31).

VZORČENJE POVRŠIN

Podobno kot v primeru vzorčenja zraka se v operacijskih dvoranh priporoča tudi vzorčenje površin, ki lahko pomenijo tveganje za bolnišnične okužbe bolnikov (22, 23, 35). Z brisi površin v operacijskih dvoranh lahko (3, 23):

- iščemo možne rezervoarje patogenih mikroorganizmov in vire okoljske kontaminacije,
- preverjamo in potrjujemo učinkovitost sprejetih protokolov čiščenja in razkuževanja površin in
- preverjamo pravilnost uporabe sprejetih protokolov čiščenja in razkuževanja površin.

Metodološko se v literaturi omenjata dva načina vzorčenja površin: brisi in od-tisi površin, metodi, ki sta praviloma enakovredni (3, 22, 23). Vzorcenje površin je kvantitativna metoda, pri kateri podamo rezultate v CFU/dm² ali CFU/cm². Zato je pomembna velikost vzorčene površine – smernice (22, 23) niso povsem jasne, vendar priporočajo ≥ 20 cm², kar ustreza ploščicam RODAC (angl. *replicate Organism Detection and Counting*), s katerimi vzorčimo 24 cm², ali pa uporabimo ustrezne sterilne šablone za bris površine. Če je le mogoče, vzorčimo ravne površine, kar priporoča UNI EN ISO 14698-1. Osnovni gojišči za vzorcenje površin sta krvni agar in tripton-soja agar (TSA), ki omogočata rast večini aerobnih mikroorganizmov, uporabljajo pa se še številna druga, predvsem selektivna gojišča, ki omogočajo bolj specifično dokazovanje mikroorganizmov (3, 36). Interpretacija rezultatov je tako kvalitativna kot kvantitativna. Podobno kot pri vzorčenju zraka se tudi na površinah ne tolerira t. i. indikatorskih mikroorganizmov: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* in po Gramu negativnih bacilov, predvsem *Pseudomonas* spp. in *Enterobacteriaceae* (23). Med glivami se ne smejo pojavljati vrste iz rodu *Aspergillus* in reda *Mucorales* ter ostale oportunistično patogene glive. Za druge mikroorganizme, predvsem predstavnike normalne kožne mikrobiote, enotnih razmejitvenih vrednosti ni oziroma se v posameznih priporočilih žal razlikujejo. V *Smernicah za vzorcenje zraka in površin v operacijskih dvoranh* (IMI MF UL) je kot najvišja dovoljena koncentracija vseh poraslih mikroorganizmov (bakterije in glive skupaj) v operacijskih dvoranh z ultračistimi razmerami in vertikalnim laminarnim zračnim tokom navedeno:

- ≤ 19 CFU/dm² za površine, ki so v neposrednem stiku z bolnikom, in
- ≤ 29 CFU/dm² za površine, ki niso v neposrednem stiku z bolnikom.

V operacijskih dvoranh s turbulentnim zračnim tokom se priporoča:

- ≤ 19 CFU/dm² za površine, ki so v neposrednem stiku z bolnikom, in
- ≤ 50 CFU/dm² za površine, ki niso v neposrednem stiku z bolnikom.

V operacijskih dvoranah brez filtracije zraka rezultate interpretiramo kot v bolnišničnih prostorih brez filtracije:

- ≤ 250 CFU/dm² za površine, ki se jih pogosto dotikamo.

POGOSTOST VZORČENJA

Mednarodnih smernic in priporočil, ki bi predpisovali frekvenco vzorčenja na posameznih oddelkih, ni. Poleg strokovne in znanstvene literature, ki obravnava to temo, obstajajo regionalna in nacionalna priporočila (19, 23). Vzorčenje zraka in površin se tako priporoča (22, 23):

- rutinsko enkrat na šest ali dvanajst mesecev,
- po renovacijskih in adaptacijskih procesih,
- po gradbenih delih,
- po spremembah protokolov čiščenja in razkuževanja prezračevalnih sistemov,
- po daljši neuporabi prostorov,
- kadar so presežene razmejivne vrednosti in
- ob potrjeni glivni okužbi endoproteze po operativnem posegu.

ZAKLJUČEK

Mikroorganizmi so pomembni povzročitelji okužb kirurških ran. Z vzorčenjem zraka in površin v operacijskih dvoranah lahko prepoznamo tveganje za razvoj bakterijskih in glivnih okužb. Mednarodne smernice in priporočila, ki urejajo področje mikrobiološkega nadzora bolnišničnega okolja, najdemo v *Smernicah za obvladovanje okoljskih okužb v zdravstvenih ustanovah Centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni* (CDC) in posredno v smernicah *Dobre proizvodne prakse Evropske agencije za zdravila* (EMA), vendar sta oba dokumenta precej skopa s tehničnimi navodili za izvedbo postopkov. Strokovna in znanstvena literatura za vzorčenje zraka v čistih prostorih priporoča volumetrične metode, ki jih odlikuje visoka občutljivost, v prostorih, kjer je tveganje za okužbe manjše in pričakujemo večje mikrobno breme, pa so volumetrične metode načeloma enakovredne sedimentacijski metodi.

LITERATURA

1. Ökten S, Şen B, Asan A, Bahadır N. Airborne microfungi in oncology service of medical school hospital of Trakya University. *Indoor and Built Environment*. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2015;24(6):771–6.
2. La Fauci V, Genovese C, Facciola A, Palamara MAR, Squeri R. Five-year microbiological monitoring of wards and operating theatres in southern Italy. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. Pacini Editore; 2017;58(2):E166.
3. Chinn RY, Sehulster L. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities: recommendations of CDC and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). 2003.
4. Johnson JA. Nosocomial infections. *Critical Care*. Routledge; 2021;82–3.
5. Alkaaki A, Al-Radi OO, Khoja A, Alnawawi A, Alnawawi A, Maghrabi A, et al. Surgical site infection following abdominal surgery: a prospective cohort study. *Canadian journal of surgery*. Canadian Medical Association; 2019;62(2):111.
6. Aleem IS, Tan LA, Nassr A, Riew KD. Surgical site infection prevention following spine surgery. *Global spine journal*. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2020;10(1_suppl):92S-98S.
7. Spagnolo AM, Ottria G, Amicizia D, Perdelli F, Cristina ML. Operating theatre quality and prevention of surgical site infections. *Journal of preventive medicine and hygiene*. Pacini Editore; 2013;54(3):131.

-
8. Reddy P. Clinical approach to nosocomial bacterial sepsis. *Cureus*. *Cureus*; 2022;14(8).
 9. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Bakar MA. Health care-associated infections—an overview. *Infection and drug resistance*. Taylor & Francis; 2018;2321–33.
 10. Das S, Gupta-Bhattacharya S. Enumerating outdoor aeromycota in suburban West Bengal, India, with reference to respiratory allergy and meteorological factors. *Ann Agric Environ Med*. 2008;15(1):105–12.
 11. Rammaert B, Lanternier F, Zahar J-R, Dannaoui E, Bougnoux M-E, Lecuit M, et al. Healthcare-associated mucormycosis. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2012;54(suppl_1):S44–54.
 12. Weber DJ, Peppercorn A, Miller MB, Sickbert-Benett E, Rutala WA. Preventing healthcare-associated Aspergillus infections: review of recent CDC/HICPAC recommendations. *Medical mycology*. Informa UK Ltd UK; 2009;47(Supplement_1):S199–209.
 13. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. Oxford University Press; 2016;63(4):e1–60.
 14. Humphreys H, Bak A, Ridgway E, Wilson APR, Vos MC, Woodhead K, et al. Rituals and behaviours in the operating theatre—joint guidelines of the Healthcare Infection Society and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Journal of Hospital Infection*. Elsevier; 2023.
 15. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *Journal of hospital infection*. Elsevier; 2008;70:3–10.
 16. Fernstrom A, Goldblatt M. Aerobiology and its role in the transmission of infectious diseases. *Journal of pathogens*. Hindawi; 2013;2013.
 17. Pasquarella C, Agodi A, Auxilia F, Lytsy B, Mura I, Parneix P, et al. Air quality in the operating theatre: a perspective. *Aerobiologia*. Springer; 2020;36:113–7.
 18. Halonen E. Classification of air cleanliness of production facilities by particle concentration. 2023.
 19. Hoffman PN, Williams J, Stacey A, Bennett AM, Ridgway GL, Dobson C, et al. Microbiological commissioning and monitoring of operating theatre suites. *Journal of Hospital Infection*. Elsevier; 2002;52(1):1–28.
 20. Landrin A, Bissery A, Kac G. Monitoring air sampling in operating theatres: can particle counting replace microbiological sampling? *Journal of Hospital infection*. Elsevier; 2005;61(1):27–9.
 21. Yadana S, Coleman KK, Nguyen TT, Hansen-Estruch C, Kalimuddin S, Thoon KC, et al. Monitoring for airborne respiratory viruses in a general pediatric ward in Singapore. *Journal of public health research*. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2019;8(3):jphr. 2019.1407.
 22. Sandle T. EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products.
 23. Authority IWC. Linee guida sugli standard di sicurezza e di igiene del lavoro nel reparto operatorio. Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro, Dipartimento Igiene del Lavoro (ISPESL): Rome, Italy. 2009.
 24. Borges JT, Nakada LYK, Maniero MG, Guimarães JR. SARS-CoV-2: a systematic review of indoor air sampling for virus detection. *Environmental Science and Pollution Research*. Springer; 2021;28:40460–73.
 25. Phan LT, Sweeney DM, Maita D, Moritz DC, Bleasdale SC, Jones RM, et al. Respiratory viruses in the patient environment. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. Cambridge University Press; 2020;41(3):259–66.
 26. Fu Shaw L, Chen IH, Chen CS, Wu HH, Lai LS, Chen YY, et al. Factors influencing microbial colonies in the air of operating rooms. *BMC infectious diseases*. BioMed Central; 2018;18(1):1–8.
 27. Viani I, Colucci ME, Pergreffi M, Rossi D, Veronesi L, Bizzarro A, et al. Passive air sampling: the use of the index of microbial air contamination. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. Mattioli 1885; 2020;91(Suppl 3):92.
 28. Napoli C, Marcotrigiano V, Montagna MT. Air sampling procedures to evaluate microbial contamination: a comparison between active and passive methods in operating theatres. *BMC public health*. Springer; 2012;12:1–6.
 29. Bhatia L, Vishwakarma R. Hospital indoor airborne microflora in private and government-owned hospitals in Sagar City, India. *World Journal of Medical Sciences*. 2010;5(3):65–70.
 30. Kwon-Chung KJ, Sugui JA. *Aspergillus fumigatus*—what makes the species a ubiquitous human fungal pathogen? *PLoS pathogens*. Public Library of Science San Francisco, USA; 2013;9(12):e1003743.

-
31. Pasquarella C, Pitzurra O, Savino A. The index of microbial air contamination. *Journal of hospital infection*. Elsevier; 2000;46(4):241–56.
 32. Napoli C, Tafuri S, Montenegro L, Cassano M, Notarnicola A, Lattarulo S, et al. Air sampling methods to evaluate microbial contamination in operating theatres: results of a comparative study in an orthopaedics department. *Journal of Hospital Infection*. Elsevier; 2012;80(2):128–32.
 33. Chang C-W, Ting Y-T, Horng Y-J. Collection efficiency of liquid-based samplers for fungi in indoor air. *Indoor Air*. Wiley Online Library; 2019;29(3):380–9.
 34. Leung JM, Tiew PY, Mac Aogáin M, Budden KF, Yong VFL, Thomas SS, et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. *Respirology*. 2017 May;22(4):634–50.
 35. Dallolio L, Raggi A, Sanna T, Mazzetti M, Orsi A, Zanni A, et al. Surveillance of environmental and procedural measures of infection control in the operating theatre setting. *International journal of environmental research and public health*. MDPI; 2018;15(1):46.
 36. Rela M, Opel S, Williams S, Collins DP, Martin K, Mughal N, et al. Operating Room Fomites as Potential Sources for Microbial Transmission in Burns Theatres. *European Burn Journal*. MDPI; 2021;2(1):1–8.

Večkratno odporne bakterije v bolnišničnih odpadnih vodah

Multi-resistant bacteria in hospital wastewater

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: protimikrobna odpornost, sekvenciranje celotnega genoma, okužbe, bolnišnične odpadne vode, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*

V prispevku predstavljamo študijo, s katero smo ugotavljali prisotnost večkratno odpornih bakterij v bolnišničnih odpadnih vodah in jih nato primerjali z bakterijami, osamljenimi iz človeških kužnin. Iz bolnišnične odpadne vode in človeških kužnin smo najpogosteje osamili bakterije iz reda *Enterobacterales*, predvsem *Klebsiella pneumoniae* in *Escherichia coli*. Obe vrsti smo zato vključili v podrobnejše analize, ki so temeljile na genomskem sekvenciranju, kjer smo določali MLST-sekvenčne tipe (ST), genetske determinante odpornosti in genetsko sorodnost. Ugotovili smo, da se tudi pri nas pojavljajo globalno prevladujoči ST, ki zaradi visokega potenciala širjenja veljajo za tvegane in so nosilci genskih determinant večkratne odpornosti. Pri izolatih *K. pneumoniae* so to ST147, ST307 in ST15, pri *E. coli* pa ST131 in ST1193. Večjega prekrivanja med človeškimi in okoljskimi sevi, z izjemo ST147 pri *K. pneumoniae*, nismo potrdili. Pri izolatih ST147 so bili pogosto prisotni geni za odpornost proti karbapenemom, vključno z *bla*OXA-48 in *bla*NDM-5. Pri *E. coli* smo v bolnišnični odpadni vodi našli izolate z geni za metalobetalaktamaze VIM, ki pa jih nismo našli pri bolnikih. Naša študija je pokazala, da so lahko bolnišnične odpadne vode pomemben vir večkratno odpornih bakterij in lahko prispevajo k njihovemu širjenju v zunajbolnišnična okolja.

ABSTRACT

KEY WORDS: antimicrobial resistance, whole genome sequencing, infections, hospital wastewater, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*

In this paper, we describe a study where we determined the presence of multidrug-resistant bacteria in hospital wastewaters, and their comparison with bacteria isolated from human samples. In hospital wastewaters and human samples, bacteria belonging to the order *Enterobacterales*, mainly *K. pneumoniae* and *E. coli* were

¹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (NLZOH), Center za medicinsko mikrobiologijo, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

² Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (NLZOH), Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za mikrobiološke raziskave, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

³ Univerzitetni klinični center Maribor, Enota za obvladovanje bolnišničnih okužb (EOBO), Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: andrej.golle@nlzoh.si

most common. *K. pneumoniae* and *E. coli* were included into more detailed analyses based on whole genome sequencing, where MLST-sequence types (ST), genetic determinants conferring resistance to antibiotics, and genetic relatedness were determined. We found that globally prevalent ST, considered to be at risk due to their high potential to spread, also occur in our country and carry genetic determinants of multidrug resistance. These include ST147, ST307 and ST15 in *K. pneumoniae* and ST131 and ST1193 in *E. coli*. We did not detect any major overlap between the strains isolated from patients and wastewaters, with the exception of ST147 in *K. pneumoniae*. Carbapenem-resistance genes, including *bla*OXA-48 and *bla*NDM-5, were normally present in ST147 isolates. *E. coli* isolates with genes for VIM metallo-beta-lactamases were found in wastewaters, but not in patients. Our study showed that hospital wastewaters can be an important source of multidrug-resistant bacteria and may contribute to their spread to community settings.

UVOD

Okužbe, ki jih povzročajo večkratno odporne bakterije (VOB), so naraščajoč zdravstveni problem, za njihovo zdravljenje imamo le omejen nabor protimikrobnih zdravil, zdravljenje takšnih okužb je manj učinkovito, spremljata ga povečana obolevnost in smrtnost, zahteva daljšo bolnišnično obravnavo in je dražje (1, 2). Za preprečevanje širjenja VOB je potrebno poznati njihove vire (rezervoarje) in poti širjenja, tako znotraj kot tudi zunaj zdravstvenih ustanov. V okolju zdravstvenih ustanov imajo VOB prednost pred bakterijami, ki nimajo mehanizmov večkratne odpornosti, saj so zaradi uporabe protimikrobnih zdravil kontinuirano izpostavljene selekcijskemu pritisku. Ena od možnih poti širjenja VOB iz zdravstvenih ustanov v vodni cikel in s tem v domače okolje so odpadne vode bolnišnic (OVB), ki se izlivajo bodisi v čistilne naprave bodisi v mestno kanalizacijsko omrežje (3, 4). V naši raziskavi smo ugotavljali, katere večkratno odporne bakterije se pojavljajo v OVB, in jih primerjali z večkratno odpornimi bakterijami, ki jih s standardnimi postopki osamimo pri bolnikih. V nadaljevanju smo se omejili na dve pogostejši vrsti, ki smo ju osamili iz človeških kužnin, to sta *Klebsiella pneumoniae* in *Escherichia coli*. S sekvenciranjem celotnega genoma smo določili genetske determinante odpornosti in sekvenčne tipe ter izvedli primerjavo med izolati, ki smo jih osamili iz kužnin, in izolati, ki smo jih osamili iz OVB.

Materiali in metode

V raziskovalni nalogi smo vzpostavili zbirko večkratno odpornih bakterij, ki smo jih osamili iz kužnin bolnikov in iz OVB Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (UKC MB), z namenom primerjave vrst, genotipov in genetskih determinant odpornosti pri izbranih vrstah VOB. Izolate iz človeških kužnin smo osamili v laboratorijih Oddelka za klinično mikrobiologijo Maribor na Centru za medicinsko mikrobiologijo, ki je del Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH). V zbirko smo vključili izolate VOB, povezane z okužbami sečil, krvi, dihal, mehkih tkiv, in iz nadzornih kužnin, odvzetih med 31. majem in 7. avgustom 2023. V zbirko smo vključili primoizolate večkratno odpornih enterobakterij (ESBL, CRE, CRE-CPE) ter bakterijskih vrst *Pseudomonas aeruginosa* (CRPs, CRPs-CP), *Acinetobacter baumannii* (CRAb, CRAb-CP), *Staphylococcus aureus* (MRSA) in

Enoterooccus spp. (VRE). Vključili smo vse primoizolate iz kliničnih kužnin, iz nadzornih kužnin pa prvih pet primoizolatov vsakega meseca.

Iz OVB smo v zbirko vključili bakterije, ki so porasle na selektivnih in diferencialnih gojiščih za presejalna testiranja na VOB. Vzorčenje je potekalo vsakih 14 dni, v petih časovnih točkah v obdobju od 29. maja do 27. julija 2023. Odpadno vodo smo odvzeli iz kanalizacijskega jaška – skupnega iztoka. Z namensko zajemalko smo zajeli vzorec in ga nato prelili v sterilno stekleni merilni valj, kjer smo odmerili 500 ml. Vzorce v valju smo za 5–10 minut pustili stati na ravni površini, da so se plavajoči delci v odpadni vodi usedli na dno merilnega valja, nato pa smo 200 ml vode prelili v sterilno transportno platenko. Postopek smo petkrat ponovili, končni volumen vzorca je bil 1000 ml. Odvzem je trajal okoli 60 minut. Posamezen vzorec OVB smo v triplikatih nanесли na različna selektivna in diferencialna gojišča: ESBL (bioMérieux), MSC (mSuperCARBA™ MSC /CHROMagar supplemented with mSuperCARBA™ S1 in S2; CHROMagar/), MRSM (bioMérieux), VRE (Oxoid) in ENDO (Himedia). Vzorec OVB smo premešali in po 100 µl nanесли na posamezna gojišča v različnih razredčinah. Na gojiščih ESBL in MSC smo nanесли redčino 10^{-2} , na VRE pa pri redčino 10^{-1} . Na gojiščih MRSM in ENDO smo cepili neredčene vzorce odpadne vode. Gojišče ENDO smo uporabili kot pozitivno kontrolo za rast po Gramu negativnih bakterij. Iz posameznega gojišča smo nato precepili do 5 morfološko enakih kolonij in jih identificirali z metodo MALDI-TOF. Zbrane izolate iz človeških kužnin in OVB smo shranili pri $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Za genomsko primerjavo izolatov smo izbrali samo dve vrsti, ki sta prevladovali v kliničnih vzorcih: *K. pneumoniae* in *E. coli*. Pred izolacijo DNK smo selektivno izbrali izolate na podlagi profilov tipizacijske metode ERIC-PCR, kot je opisano v nadaljevanju (5). Za *K. pneumoniae* in *E. coli*, izolirane iz človeških kužnin, smo primerjali profile ERIC znotraj enega tedna in selektivno izbrali do dva izolata za posamezen profil ERIC. V genomsko sekvenciranje smo vključili 36 izolatov *K. pneumoniae* in 63 izolatov *E. coli*. Ker smo iz okolja osamili le 15 izolatov *E. coli*, nismo izvedli selekcije in smo vključili vse zbrane izolate, ne glede na profil ERIC. Za izolate *K. pneumoniae* iz OVB smo profile ERIC primerjali znotraj posameznega vzorca OVB in izbrali do dva izolata s posameznim profilom ERIC, skupaj smo za sekvenciranje izbrali 21 izolatov *K. pneumoniae*. Genomsko DNK smo osamili s kompletom QIAamp DNA Mini kit (Qiagen) in jo shranili pri $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Knjižnice za sekvenciranje smo pripravili s kompletom NEBNext Ultra II FS DNA Library Prep Kit for Illumina (New England Biolabs). Fragmente DNK smo obojestransko sekvencirali na platformi NextSeq 2000 (Illumina). Odčitkom smo odstranili adapterje ter konce nizke kvalitete s programom Trimmomatic (verzija 0.39) (6), genome smo sestavili *de-novo* s programom SPAdes (verzija 3.13.1) (7). S programom Ridom SeqSphere+ (8) smo določili MLST-sekvenčne tipe (ST). Shemo MLST smo nato razširili na primerjavo vseh skupnih genov v jedrnem genomu – cgMLST (cgMLST, angl. *core genome multilocus sequence typing*) in določili klonalnost izolatov ter jih primerjali glede na izvor (človeški ali okoljski). Na podlagi sekvence celotnih genomov smo s programom AMRFinderPlus (verzija 3.10.45, podatkovna zbirka 2022-10-11.2) (9) iskali zaporedja genov in točkovnih mutacij, ki posredujejo odpornost proti različnim skupinam antibiotikov.

REZULTATI

Vrste bakterij, ki smo jih osamili

Iz človeških kužnin smo osamili 216 izolatov, od tega 116 iz kliničnih kužnin in 100 iz nadzornih kužnin. Večkratno odporne bakterije, osamljene iz kliničnih in nadzornih kužnin, prikazuje Preglednica 1.

Preglednica 1. Večkratno odporne bakterije, ki smo jih osamili iz kliničnih in nadzornih kužnin, skupno število, ugotovljeni mehanizmi odpornosti in število izolatov, ki smo jih sekvencirali.

Vrsta bakterije	Skupno število	Vrsta odpornosti iz kliničnih kužnin (število izolatov)	Vrsta odpornosti iz nadzornih kužnin (število izolatov)	Število sekvenciranih izolatov
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	45	ESBL (15) CPE (2) CRE-CPE (12)	ESBL (2) CPE (5) CRE (1) CRE-CPE (8)	35
<i>Escherichia coli</i>	74	ESBL (47) CRE-CPE+ESBL (1)	ESBL (23) CPE (2) CPE+ESBL (1)	61
Druge <i>Enterobacteriales</i> *	40	ESBL (17) CRE (1) CRE-CPE (1) CPE+ESBL (2)	ESBL (5) CPE (5) CPE+ESBL (1) CRE (5) CRE-CPE (2) CRE-CPE+ESBL (1)	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	CRAB (1) CRAB-CP (2)	CRAB-CP (5)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	CRPs (5) CRPs-CP (2)	CRPs (7) CRPs-CP (4)	0
<i>Enterococcus faecium</i>	10	/	VRE (10)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	MRSA (8)	MRSA (13)	0

Opomba:

*Druge vrste iz reda *Enterobacteriales*: *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter braakii*, *Morganela morganii*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Raoultella ornitholytica*.

Iz vzorcev OVB smo na selektivnih in diferencialnih gojiščih osamili 295 izolatov. Izolate, ki smo jih osamili iz vzorcev OVB, prikazuje Preglednica 2.

Preglednica 2. Večkratno odporni izolati, ki smo jih osamili iz vzorcev odpadnih vod, skupno število in število sevov, ki smo jih sekvencirali.

Vrsta bakterije	Število osamljenih izolatov	Število sekvenciranih izolatov
<i>K. pneumoniae</i>	63	20
<i>E. coli</i>	15	14
Druge <i>Enterobacterales</i> *	81	0
<i>Pseudomonas</i> spp.**	10	0
<i>Aeromonas</i> spp.	52	0
<i>Enterococcus</i> spp.#	21	0
<i>Bacillus</i> sp.	1	0

Opombi:

* *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Raoultella ornitholytica*, *Serratia marcescens*;

** Vrste *Pseudomonas aeruginosa* iz odpadnih vod nismo osamili.

Med enterokoki smo osamili 2 izolata *E. faecium*, ostalo pa so bile vrste, ki se le redko pojavljajo kot povzročitelji okužb.

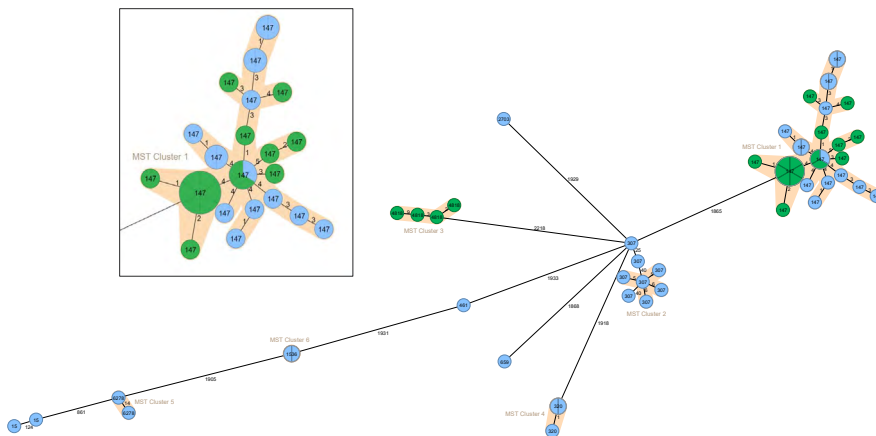
Primerjava genotipov bakterije *K. pneumoniae* človeškega in okoljskega izvora

V analizo primerjave genotipov bakterije *K. pneumoniae* smo vključili 55 izolatov, od tega 20 iz OVB in 35 človeškega izvora. Izolate smo uvrstili v 10 različnih sekvenčnih tipov, med katerimi je prevladoval sekvenčni tip ST147 (56 %). Na podlagi analize cgMLST smo opredelili 6 različnih klonalnih gruč (Slika 1). Za gensko sorodne/klonalne (ki se uvrščajo v isto gručo) imamo izolate, ki se med seboj ne razlikujejo za več kot 15 alelov. Največja klonalna gruča (MST Cluster 1) je vsebovala vseh 31 izolatov ST147, ki so bili tako človeškega kot tudi okoljskega izvora. Klonalne gručice 2, 4, 5, 6 so vključevale izolate človeškega izvora naslednjih sekvenčnih tipov: ST307, ST320, ST6278, ST1536. MST Cluster 3 je vključeval izolate ST4818 okoljskega izvora.

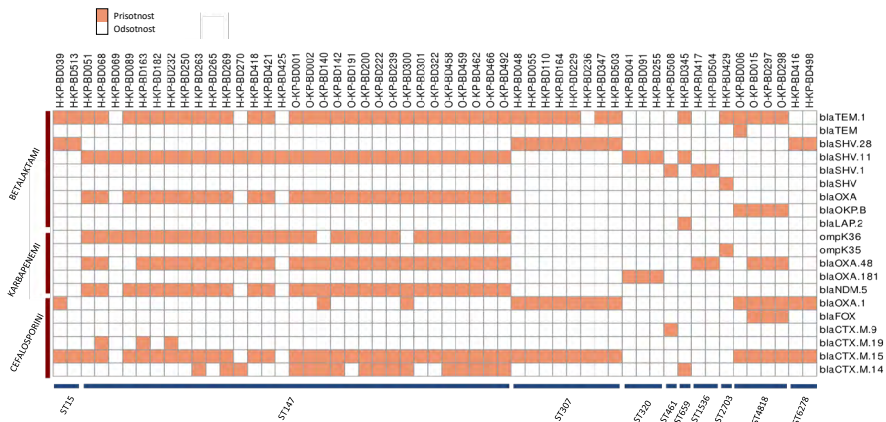
V večini izolatov ST147 je bil ne glede na izvor izolatov najpogostejši gen *bla*_{CTX-M-15} (n = 28/31) (Slika 2). Pri 3 izolatih ST147 je bil prisoten tudi gen *bla*_{CTX-M-19}. V skupini ST147 pa smo ugotovili tudi prisotnost gena *bla*_{CTX-M-14}, ki je prevladoval v izolatih okoljskega izvora (n = 16), v manjšem deležu (n = 3) pa je bil prisoten tudi v izolatih človeškega izvora.

Med geni za karbapenemaze smo pri večini izolatov ST147 ugotovili prisotnost *bla*_{NDM-5} in *bla*_{OXA-48}. S sekvenciranjem smo potrdili tudi porine *ompK36*, ki prav tako posredujejo odpornost *K. pneumoniae* proti karbapenemom. Pri večini izolatov ST147 smo ugotovili tudi gene *bla*_{SHV-11} in *bla*_{TEM-1}. V izolatih ST307 nismo potrdili prisotnosti genskih zapisov za karbapenemaze, smo pa ugotovili prisotnost naslednjih genov: *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{OXA-1}, *bla*_{SHV-28} in *bla*_{TEM-1}. Izolati ST320 so vsebovali genske zapise za *bla*_{OXA-181} in *bla*_{SHV-11}. V ST4818 smo uvrstili samo izolate okoljskega izvora, pri katerih smo ugotovili prisotnost genov : *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{OXA-1}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{FOX}, *bla*_{OKP-B} in *bla*_{TEM-1}.

Slika 1: Sorodnost človeških in okoljskih izolatov *K. pneumoniae*. Analiza je bila narejena na podlagi primerjave 2365 skupnih genov v jedrnem genomu. Izolati človeškega izvora so označeni z modro barvo, izolati okoljskega izvora pa z zeleno. Številke znotraj krogov ponazarjajo posamezni ST, številke med njimi pa prikazujejo, za koliko alelov se izolati med seboj razlikujejo. Klonane gručice so označene z rumeno barvo. Velikost krogov je sorazmerna številu izolatov.



Slika 2: Prisotnost genskih zapisov (oranžna barva), ki posredujejo odpornost proti različnim skupinam antibiotikov pri izolatih *K. pneumoniae*. Na spodnji strani grafičnega prikaza so predstavljeni posamezni ST. Levo so navedene skupine antibiotikov, ki so povezane s prisotnostjo posameznih genskih zapisov (desno). Na zgornji strani so navedena imena posameznih izolatov; prva črka v imenu označuje izvor: O – okoljski rezervoar in H – človeški rezervoar.

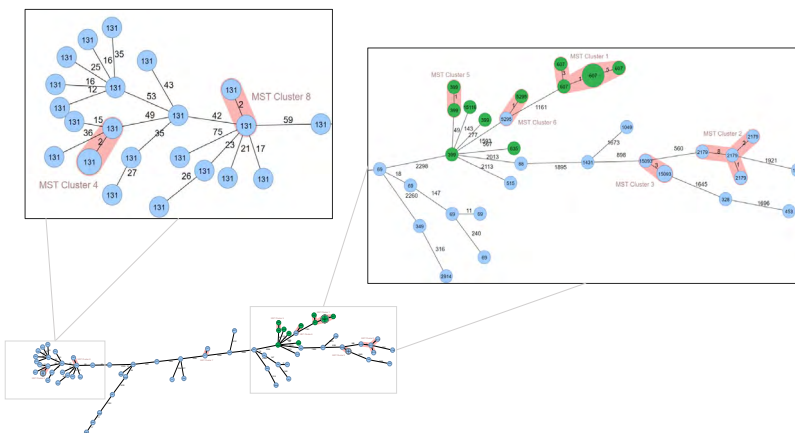


Primerjava genotipov bakterije *E. coli* človeškega in okoljskega izvora

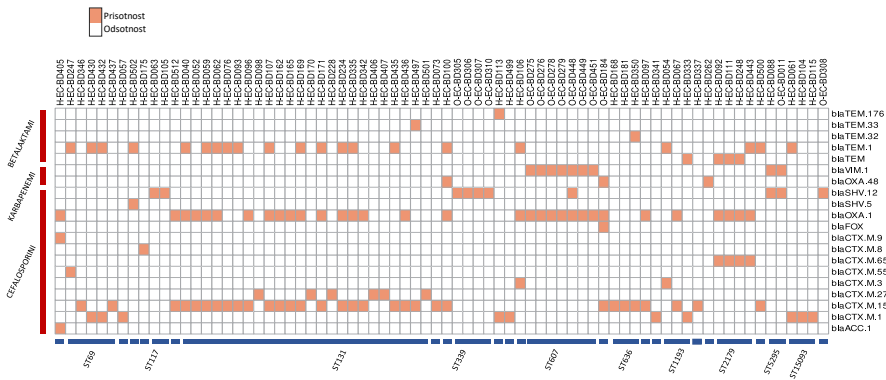
Pri bakteriji *E. coli* smo primerjali skupno 75 izolatov, od tega 14 izolatov iz OVB in 61 človeških izolatov. Določili smo 27 različnih sekvenčnih tipov, med njimi dva nova ST – za izolate H-EC-BD061, H-EC-BD104, H-EC-BD115 smo določili ST15093 in za izolat O-EC-BD308 ST15116. Med vsemi izolati je prevladoval sekvenčni tip ST131, ki pa smo ga našli samo pri izolatih človeškega izvora. Pri človeških izolatih smo potrdili tudi prisotnost ST69, ST636, ST1193, ST2179, ST15093 in ostalih. V okolju so bili pogosteje prisotni izolati ST607 in ST399. Prekrivanje ST med okoljskim in človeškim rezervoarjem v primeru *E. coli* je bilo nizko. Samo en sekvenčni tip (ST5295) je bil skupen okoljskim in človeškim izolatom. Analiza cgMLST (Slika 3) prikazuje 8 klonalnih gruč (izolati, ki se med seboj ne razlikujejo za več kot 10 alelov). Razen dveh izolatov ST5295 (MST Cluster 6) izolati *E. coli* človeškega in okoljskega izvora niso bili genetsko sorodni. Klonalni gruči 1 in 5 sta vključevali izolate iz OVB, ST607 ($n = 7$) in ST399 ($n = 2$). Ostale klonalne gruče so vključevale do največ 4 izolate človeškega izvora.

Pri izolatih ST131 smo ugotovili, da je bil najpogosteje prisoten gen *bla*_{CTX-M-15} ($n = 25/31$), marsikdaj v kombinaciji z genoma *bla*_{OXA-1} in *bla*_{TEM-1} (Slika 4). V ostalih izolatih ST131 ($n = 6/31$) smo ob odsotnosti gena *bla*_{CTX-M-15} opazili prisotnost gena *bla*_{CTX-M-27}. V tem primeru zapisi *bla*_{OXA-1} in *bla*_{TEM-1} niso bili prisotni. V izolatih človeškega izvora (ST15093, ST1193, ST1049, ST328, ST349, ST80, ST69) je bil pogost tudi gen *bla*_{CTX-M-1}. V izolatih ST2179 smo potrdili prisotnost naslednjih genov za betalaktamaze: *bla*_{CTX-M-65}, *bla*_{OXA-1} in *bla*_{TEM}. Izolati *E. coli* ST607 smo našli samo v okolju. V tem primeru smo potrdili prisotnost *bla*_{OXA-1} in *bla*_{VIM-1}, pri izolatu O-EC-BD448 pa tudi *bla*_{SHV-12}. V preostalih ST okoljskega izvora smo potrdili prisotnost naslednjih genov: *bla*_{OXA-1}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{VIM-1} in *bla*_{SHV-12}.

Slika 3: Sorodnost človeških in okoljskih izolatov *E. coli*. Analiza je bila narejena na podlagi primerjave 2520 skupnih genov v jedrnem genomu. Izolati človeškega izvora so označeni z modro barvo, izolati okoljskega izvora pa z zeleno. Številke znotraj krogov ponazarjajo posamezni ST, številke med posameznimi izolati pa prikazujejo število alelov, na podlagi katerih se izolati med seboj razlikujejo. Klonalne gruče so označene z oranžno barvo. Velikost krogov je sorazmerna številu izolatov.



Slika 4: Prisotnost genskih zapisov (oranžna barva) za odpornost bakterije *E. coli* proti različnim skupinam antibiotikov. Na levi stani toplotnega zemljevida so predstavljeni posamezni ST. Nad njimi pa so navedene skupine antibiotikov, ki so povezane z odpornostjo in prisotnostjo posameznih genskih zapisov. Na desni strani so navedena imena posameznih izolatov; prva črka označuje izvor: O – okoljski rezervoar in H – človeški rezervoar.



RAZPRAVA

Ugotavljamo, da med osamljenimi izolati tako iz človeških kot tudi iz vzorcev OVB prevladujejo bakterije iz reda *Enterobacteriales*.

Pri človeških vzorcih smo med kliničnimi in med nadzornimi kužninami najpogosteje osamili *E. coli* in *K. pneumoniae*. Primerljivo situacijo opisujejo tudi drugod. *E. coli* sodi med najpogostejše povzročitelje invazivnih okužb, v poročilu EARSS za leto 2021 zavzema prvo mesto (10), je na drugem mestu med globalnimi povzročitelji okužb, povezanih z visoko smrtnostjo, oz. na prvem mestu med globalnimi povzročitelji okužb, povezanih z visoko smrtnostjo zaradi odpornosti proti antibiotikom (1, 11). Bakterija *K. pneumoniae* je tretji najpogostejši povzročitelj invazivnih okužb v evropskih državah in tretji najpogostejši povzročitelj smrti zaradi okužb, povezanih s protimikrobno odpornostjo, kot globalni povzročitelj smrti zaradi okužb pa zavzema 4. mesto (1, 10, 11).

Med bakterijami iz kliničnih kužnin so se v manjši meri pojavljale druge bakterije iz reda *Enterobacteriales*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, med po Gramu pozitivnimi večkratno odpornimi bakterijami pa *S. aureus* – MRSA in *E. faecium* – VRE, slednji le v nadzornih kužninah.

Najpogosteje izolirana vrsta bakterij iz OVB je bila *K. pneumoniae*, nato nekatere druge vrste iz reda *Enterobacteriales*, med njimi tudi *E. coli*. Iste vrste bakterij opisujejo tudi drugi avtorji, ki so raziskovali pojavljanje večkratno odpornih bakterij v OVB (12, 13, 14, 15, 16, 17, 3). V vzorcih OVB med bakterijami, ki smo jih sicer osamili iz človeških kužnin, nismo našli bakterij iz rodu *Acinetobacter* in *P. aeruginosa*, medtem ko smo osamili druge vrste iz rodu *Pseudomonas*. Posamične objave sicer opisujejo pojavljanje teh bakterij v OVB (4). V času našega vzorčenja so bili izolati iz rodu *Acinetobacter* in *P. aeruginosa* tudi v človeških kužninah razmeroma redki v primerjavi z izolati enterobakterij, kar je verjetno odsevalo tudi v majhnem številu teh bakterij v OVB.

Iz OVB smo osamili veliko število bakterij iz rodu *Aeromonas*, ki jih nismo podrobneje preučevali. Iz objav je znano, da so bakterije tega rodu oportunistični patogeni in da so rezervoar genov, ki nosijo zapise za protimikrobno odpornost (18, 19). Geni, ki posredujejo odpornost proti karbapenemom, so pri *Aeromonas* spp. prisotni tako na kromosomu kot tudi na plazmidih (20).

Od po Gramu pozitivnih bakterij smo na selektivnih gojiščih osamili 21 enterokokov, vendar so prevladovali vrste, ki se le redko pojavljajo kot povzročitelji okužb. Bakterije *S. aureus* iz OVB nismo osamili.

Ker sta pri človeških kužninah in v OBV prevladovali vrsti *K. pneumoniae* in *E. coli*, smo samo ti dve vrsti vključili v podrobnejše analize, ki so temeljile na sekvenciranju in analizi genomskega zaporedja, kjer smo določali MLST-sekvenčne tipe (Slika 1, Slika 3) ter iskali genetske determinante odpornosti proti protimikrobnim zdravilom iz skupine betalaktamskih antibiotikov (Slika 2, Slika 4). Ugotavljali smo tudi prekrivanje ST ter genetsko sorodnost človeških izolatov in izolatov iz OVB (Slika 1, Slika 3).

Pri bakteriji *K. pneumoniae* se je tako v človeških kot tudi v okoljskih vzorcih največkrat pojavljal ST147, ki je vključeval 15 izolatov človeškega izvora in 16 izolatov iz OVB. Vsi izolati so imeli genske determinante za večkratno odpornost. Gene z zapisom za encime ESBL CTX smo dokazali pri 29 izolatih, gene za OXA-48 pri 28 izolatih, ki so prav tako vsi vsebovali gene za CTX-M. Pri 28 izolatih smo prav tako določili gene za NDM-5, medtem ko genov, ki nosijo zapise za encime skupin KPC in VIM, nismo našli. *K. pneumoniae* ST147 je globalno razširjena, povezujejo jo z različnimi tipi karbapenemaz iz skupin NDM in OXA-48, KPC in VIM. Genov za karbapenemaze iz skupine KPC in VIM pri naših izolatih nismo našli. *K. pneumoniae* ST147 je endemičen v Indiji, Italiji in Grčiji, pojavlja pa se tudi v drugih evropskih državah in nekaterih državah severne Afrike (21) ter v ZDA (22, 23). Izolate ST147 označujemo kot visoko tvegane, predvsem zaradi njihovega uspešnega širjenja (21). *K. pneumoniae* ST147 so povezali s številnimi izbruhi bolnišničnih okužb (21).

Med sekvenčne tipe *K. pneumoniae*, ki jih povezujejo z visokim tveganjem za širjenje in smo jih osamili v naši raziskavi, uvrščamo še *K. pneumoniae* ST307 in ST15 (21).

K. pneumoniae ST307 se je pri nas pojavljal samo v človeškem rezervoarju, osamili smo 8 izolatov, ki so nosili genske zapise za ESBL-encime – CTX-M-15 in OXA-1. Genskih zapisov za karbapenemaze pri njih nismo našli. Objave *K. pneumoniae* ST307 povezujejo s karbapenemazami KPC-2 (21, 24, 25), CTX-M-15 in OXA-48 (26, 27, 28, 29, 30). Sekvenčni tip je razširjen po vsem svetu in so ga večkrat povezali z izbruhi okužb, povezanih z zdravstvom (21, 30). Odkrit je bil tudi v odpadnih vodah (31), vendar ga v naši raziskavi iz OVB nismo osamili. Večina globalnih izolatov nosi genski zapis za CTX-M-15 in so, podobno kot pri nas, povezani še z drugimi genskimi determinanti za večkratno odpornosti (21). *K. pneumoniae* ST15 smo osamili samo iz dveh človeških kužnin, oba izolata sta imela genske zapise za CTX-M-15 in druge genske zapise za večkratno odpornost, genov za karbapenemaze pa pri njiju nismo potrdili.

Med izolati *E. coli* smo najpogosteje osamili ST131 (n = 24). Pri vseh 24 izolatih smo v genskem zapisu potrdili genske determinante, ki posredujejo večkratno odpornost *E. coli*. To je najbolj razširjen ST *E. coli* in ga uvrščamo med izolate z visokim tveganjem širjenja (32). Pri vseh naših izolatih *E. coli* ST131 smo potrdili gene za betalaktamaze razširjenega spektra iz skupine CTX-M. Genov za karbapenemaze nismo našli. *E. coli* ST131 se pojavlja po vsem svetu, pogosto jo povezujemo z bolniš-

ničnimi okužbami, vendar jo najdemo tudi pri nosilcih oz. bolnikih, ki niso povezani z bolnišničnim zdravljenjem (33, 34, 35, 36, 37). Odpornost *E. coli* ST131 je večinoma povezana s tvorbo ESBL in mehanizmi odpornosti proti fluorokinolonom (33, 34, 38). Pri naših izolatih smo potrdili gene za encime CTX-M-15 oz. CTX-M-27 ter druge genske determinante večkratne odpornosti. Objave opisujejo tudi osamitev *E. coli* ST131 iz živalskih virov (39, 37) in odpadnih voda (39, 36), vendar smo v naši raziskavi ta ST osamili izključno iz človeških kužnin. Od ST, ki se pri *E. coli* pojavljajo globalno, smo osamili še *E. coli* ST1193 (21), osamili smo ga le iz človeških kužnin in v povezavi z zapisi za gene, ki posredujejo tvorbo ESBL, ter drugimi geni, ki so povezani z večkratno odpornostjo, genov za karbapenemaze nismo potrdili. V svetovnem merilu je *E. coli* ST1193 drugi najpogostejši ST med *E. coli*, ki je odporen na fluorokinolone in cefalosporine in nosi genske zapise za betalaktamaze širokega spektra iz skupine CTX-M (32). Povezujejo ga z bolnišničnimi in zunajbolnišničnimi okužbami, zlasti z okužbami sečil (32, 41).

V naši raziskavi smo osamili tudi dva ST (ST5295 in ST607) *E. coli*, pri katerih smo našli gene za metalobetalaktamaze razreda VIM. En izolat ST5295 smo osamili iz človeškega vira, 5 izolatov iz OVB, medtem ko smo ST607 našli izključno v OVB. Primerjalnih podatkov v objavljenih raziskavah nismo našli.

Poleg pojavljanja ST med izolati *E. coli* in *K. pneumoniae* nas je zanimalo tudi prekrivanje sekvenčnih tipov med obema viroma VOB.

Objave poročajo o prisotnosti bakterije *K. pneumoniae* tako v človeškem kot tudi živalskem in okoljskem rezervoarju (42, 43). V naši raziskavi je bil med izolati *K. pneumoniae* le ST147 prisoten tako v človeškem kot tudi v okoljskem. Vsi izolati ST147 so bili klonalno povezani, iz česar lahko sklepamo na povezanost *K. pneumoniae* pri ljudeh in v OVB. Številne objave potrjujejo *K. pneumoniae* ST147 v kliničnih vzorcih, v okoljskih vodah, odpadnih vodah iz čistilnih naprav pa tudi v OVB (44, 45, 46). V Nemčiji so Kehl in sodelavci potrdili ST147 kot najpogostejši ST *K. pneumoniae* v OVB in odpadni vodi iz čistilne naprave. Poleg pogostnosti ST147 v bolnišnični odpadni vodi se njihovi podatki ujemajo s podatki naše raziskave tudi v tem, da sevi ST147 nosijo zapise za betalaktamaze OXA-48 in NDM (47).

Čeprav tudi za *E. coli* najdemo objave, ki poročajo o genetski sorodnosti *E. coli* iz človeških in okoljskih virov (48, 49), je bil v naši raziskavi le ST5295 prisoten v obeh virih, v vsakem s po enim izolatom. Sicer je bil najpogostejši ST med izolati *E. coli* ST131. Day in sodelavci poročajo o prisotnosti ST131 ter prav tako ST648 v človeških izolatih in kanalizacijskih vodah, mi smo oba ST našli le v človeških izolatih (50). Tudi drugi globalno najuspešnejši ST *E. coli* ST1993 je bil pri nas potrjen le v izolatih iz človeških kužnin.

Pri *E. coli*, ki smo jih osamili iz OVB, sta bila najpogostejša ST607 in ST339. V študijah so poročali o prisotnosti ST607 v vodnih virih, medtem ko je študij o prisotnosti ST339 v okolju zelo malo (51). Pri nas je bil ST607 povezan s prisotnostjo genov za metalobetalaktamaze VIM. Tega podatka v objavah nismo zasledili.

ZAKLJUČEK

V naši raziskavi smo na primeru nekaterih najpogostejših povzročiteljev bakterijskih okužb potrdili iste vrste VOB, ki se pojavljajo tako v človeških kužninah kot tudi v OVB, zlasti to velja za enterobakterije, med njimi *K. pneumoniae* in *E. coli*. S sekvenciranjem in analizo celotnih genomov smo ugotovili, da se tudi pri nas

pojavnajo sekvenčni tipi, ki veljajo kot tvegani zaradi visokega potenciala širjenja, so nosilci genskih determinant večkratne odpornosti in so razširjeni v svetovnem merilu. To velja za izolate *K. pneumoniae* ST147, ST307 in ST15 ter *E. coli* ST131 in ST1193. *K. pneumoniae* ST147 smo našli tako pri bolnikih kot tudi v OVB, medtem ko smo ostale ST našli izključno pri bolnikih. Večjega prekrivanja med bakterijami, ki smo jih osamili pri bolnikih, in tistih, ki smo jih osamili iz OVB, z izjemo ST147 pri *K. pneumoniae*, nismo potrdili. Glede na objave ostalih avtorjev domnevamo, da bi se tudi ti tipi lahko pojavljali v OVB, vendar v kratkem času naše raziskave niso bili prisotni v številu, ki bi omogočalo detekcijo. V OVB smo našli tudi ST *E. coli*, ki so bili povezani z izločanjem metalobetalaktamaz razreda VIM, nismo jih pa našli pri bolnikih. Podatek je pomemben, ker se geni za karbapenemaze VIM, podobno kot drugi geni za protimikrobno odpornost, nahajajo na mobilnih genetskih elementih, zato odpadne vode služijo kot rezervoar za horizontalno širjenje odpornosti med bakterijami (52). Z našo raziskavo smo kljub kratkemu času vzorčenja dokazali, da določeni globalno uspešni ST, v našem primeru *K. pneumoniae* ST147, prehajajo iz kužnin v OVB in od tam potencialno v mestno kanalizacijo ter vodni cikel. S tem smo potrdili, da VOB niso omejene le na določene vire, pač pa se uspešno prenašajo med različnimi okolji.

Delo, opisano v prispevku, je bilo sofinancirano iz sredstev EU v okviru projekta SLOSEQ – Consolidation and Integration of Whole Genome Sequencing (WGS) into Routine Surveillance in Slovenia (No. 101112671).

LITERATURA

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–655.
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. Hoffmann M, Fischer MA, Neumann B, et al. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in hospital wastewater, wastewater treatment plants and surface waters in a metropolitan area in Germany, 2020. *Sci Total Environ*. 2023;890:164179.
4. Hassoun-Kheir N, Stabholz Y, Kreft Juet et al. Comparison of antibiotic-resistant bacteria and antibiotic resistance genes abundance in hospital and community wastewater: A systematic review. *Sci Total Environ*. 2020;743:140804.
5. Versalovic J, Koeuth T, Lupski JR. Distribution of repetitive DNA sequences in eubacteria and application to fingerprinting of bacterial genomes. *Nucleic Acids Res* 1991;19(24):6823–31.
6. Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014;30(15):2114–2120.
7. Prjibelski A, Antipov D, Meleshko D, et al. Using SPAdes De Novo Assembler. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2020;70(1):e102.
8. Jünemann S, Sedlazeck FJ, Prior K, et al. Updating benchtop sequencing performance comparison [published correction appears in *Nat Biotechnol*. 2013;31(12):1148.
9. Feldgarden M, Brover V, Haft DH et al. Validating the AMRFinder tool and resistance gene database by using antimicrobial resistance genotype-phenotype correlations in a collection of isolates. *Antimicrob agents ch* 2019;63(11):e00483–19.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022.
11. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10369):2221–2248.
12. Mutuku C, Melegh S, Kovacs K, Urban P, et al. Characterization of β -Lactamases and Multidrug Resistance Mechanisms in Enterobacterales from Hospital Effluents and Wastewater Treatment Plant. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(6):776.

-
13. Popa LI, Gheorghe I, Barbu IC, et al. Multidrug Resistant *Klebsiella pneumoniae* ST101 Clone Survival Chain From Inpatients to Hospital Effluent After Chlorine Treatment. *Front Microbiol.* 2021;6:10296.
 14. Girijan SK, Pillai D. Genetic diversity and prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in aquatic environments receiving untreated hospital effluents. *J Water Health.* 2023;21(1):66–80.
 15. Okafor JU, Nwodo UU. Molecular Characterization of Antibiotic Resistance Determinants in *Klebsiella pneumoniae* Isolates Recovered from Hospital Effluents in the Eastern Cape Province, South Africa. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(7):1139.
 16. Xie Z, Huang J, Zhang S, Xu B, et al. Genomic and functional characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from hospital wastewater. *BMC Microbiol.* 2023;23(1):115.
 17. Puljko A, Rozman SD, Barišić I, et al. Resistance to critically important antibiotics in hospital wastewater from the largest Croatian city. *Sci Total Environ.* 2023;870:161805.
 18. Wu Y, Dong N, Cai C, Zeng Y, et al. *Aeromonas* spp. from hospital sewage act as a reservoir of genes resistant to last-line antibiotics. *Drug Resist Updat.* 2023;100925.
 19. Drk S, Puljko A, Dželalija M, et al. Characterization of Third Generation Cephalosporin- and Carbapenem-Resistant *Aeromonas* Isolates from Municipal and Hospital Wastewater. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(3):513.
 20. Mathys DA, Mollenkopf DF, Feicht SM, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and *Aeromonas* spp. present in wastewater treatment plant effluent and nearby surface waters in the US. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218650.
 21. Peirano G, Chen L, Kreiswirth BN, et al. Emerging Antimicrobial-Resistant High-Risk *Klebsiella pneumoniae* Clones ST307 and ST147. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(10):e01148–20.
 22. Lee C-S, Vasoo S, Hu F, et al. *Klebsiella pneumoniae* ST147 coproducing NDM-7 carbapenemase and RmtF 16S rRNA methyltransferase in Minnesota. *J Clin Microbiol.* 2014;52:4109–4110.
 23. Wang X, Xu X, Li Z, et al. An outbreak of a nosocomial NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST147 at a teaching hospital in mainland China. *Microb Drug Resist.* 2014;20:144–149.
 24. Castanheira M, Farrell SE, Wanger A, et al. 2013. Rapid expansion of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in two Texas hospitals due to clonal spread of ST258 and ST307 lineages. *Microb Drug Resist.* 2013;19:295–297.
 25. Ocampo AM, Chen L, Cienfuegos AV, et al. A Two-Year Surveillance in Five Colombian Tertiary Care Hospitals Reveals High Frequency of Non-CG258 Clones of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Distinct Clinical Characteristics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(1):332–342.
 26. Habeeb MA, Haque A, Nematzadeh S, et al. High prevalence of 16S rRNA methylase RmtB among CTX-M extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* from Islamabad, Pakistan. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(6):524–526.
 27. Bonura C, Giuffrè M, Aleo A, et al. An Update of the Evolving Epidemic of blaKPC Carrying *Klebsiella pneumoniae* in Sicily, Italy, 2014: Emergence of Multiple Non-ST258 Clones. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132936.
 28. Gona F, Barbera F, Pasquariello AC, et al. In vivo multiclonal transfer of bla(KPC-3) from *Klebsiella pneumoniae* to *Escherichia coli* in surgery patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(10):O633–O635.
 29. Dropa M, Lincopan N, Balsalobre LC, et al. Genetic background of novel sequence types of CTX-M-8- and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from public wastewater treatment plants in São Paulo, Brazil. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016;23(5):4953–4958.
 30. Magi G, Tontarelli F, Caucci S, et al. High prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST307 recovered from fecal samples in an Italian hospital. *Future Microbiol.* 2021;16:703–711.
 31. Caltagirone M, Nucleo E, Spalla M, et al. Occurrence of Extended Spectrum β -Lactamases, KPC-Type, and MCR-1.2-Producing Enterobacteriaceae from Wells, River Water, and Wastewater Treatment Plants in Oltrepò Pavese Area, Northern Italy. *Front Microbiol.* 2017;8:2232.
 32. Pitout JDD, Peirano G, Chen L, DeVinney R, Matsumura Y. *Escherichia coli* ST1193: Following in the Footsteps of *E. coli* ST131. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;19:66(7):e0051122.
 33. Dautzenberg MJ, Haverkate MR, Bonten MJ, Bootsma MC. Epidemic potential of *Escherichia coli* ST131 and *Klebsiella pneumoniae* ST258: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(3):e009971.

-
34. Nicolas-Chanoine MH, Bertrand X, Madec JY. *Escherichia coli* ST131, an Intriguing Clonal Group. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:543–74.
 35. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1–14.
 39. Finn TJ, Scriver L, Lam L, Duong M, Peirano G, Lynch T, Dong T, Pitout JDD, DeVinney R. A Comprehensive Account of *Escherichia coli* Sequence Type 131 in Wastewater Reveals an Abundance of Fluoroquinolone-Resistant Clade A Strains. *Appl Environ Microbiol.* 2020;86(4): e01913–19.
 36. Whitmer GR, Moorthy G, Arshad M. The pandemic *Escherichia coli* sequence type 131 strain is acquired even in the absence of antibiotic exposure. *PLoS Pathog.* 2019;19;15(12):e1008162.
 37. Bevan ER, Jones AM, Hawkey PM. Global epidemiology of CTX-M β -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(8):2145–2155.
 38. Banerjee R, Johnson JR. A new clone sweeps clean: the enigmatic emergence of *Escherichia coli* sequence type 131. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4997–5004.
 39. Silva A, Silva V, Pereira JE, Maltez L, Igrejas G, Valentão P, Falco V, Poeta P. Antimicrobial Resistance and Clonal Lineages of *Escherichia coli* from Food-Producing Animals. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(6):1061.
 41. Peirano G, Matsumara Y, Nobrega D, et al. Population-based epidemiology of *Escherichia coli* ST1193 causing blood stream infections in a centralized Canadian region. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;10.1007/s10096-021-04373-5.
 42. Wyres KL, Lam MMC, Holt KE. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(6):344–359.
 43. Martak D, Guther J, Verschuuren TD, et al. Populations of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* are different in human-polluted environment and food items: a multicentre European study. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(3):447.e7-447.e14.
 44. Lepuschitz S, Schill S, Stoeger A, et al. Whole genome sequencing reveals resemblance between ESBL-producing and carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from Austrian rivers and clinical isolates from hospitals. *Sci Total Environ.* 2019;662:227–235.
 45. Hoffmann M, Fischer MA, Neumann B, et al. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in hospital wastewater, wastewater treatment plants and surface waters in a metropolitan area in Germany, 2020. *Sci Total Environ.* 2023;890:164179.
 46. Rocha J, Henriques I, Gomila M, Manaia CM. Common and distinctive genomic features of *Klebsiella pneumoniae* thriving in the natural environment or in clinical settings. *Sci Rep.* 2022;12(1):10441.
 47. Kehl K, Schallenberg A, Szeekat C, et al. Dissemination of carbapenem resistant bacteria from hospital wastewater into the environment. *Sci Total Environ.* 2022;806(Pt 4):151339. doi:10.1016/j.scitotenv.2021.151339.
 48. Jørgensen SB, Søråas AV, Arnesen LS, et al. A comparison of extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* from clinical, recreational water and wastewater samples associated in time and location. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186576.
 49. Huijbers PMC, Larsson DGJ, Flach CF. Surveillance of antibiotic resistant *Escherichia coli* in human populations through urban wastewater in ten European countries. *Environ Pollut.* 2020;261:114200.
 50. Day MJ, Hopkins KL, Wareham DW, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in human-derived and foodchain-derived samples from England, Wales, and Scotland: an epidemiological surveillance and typing study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):1325–1335.
 51. Delgado-Blas JF, Ovejero CM, David S, et al. Population genomics and antimicrobial resistance dynamics of *Escherichia coli* in wastewater and river environments. *Commun Biol.* 2021;4(1):457.
 52. Hanna N, Tamhankar AJ, Stålsby Lundborg C. Antibiotic concentrations and antibiotic resistance in aquatic environments of the WHO Western Pacific and South-East Asia regions: a systematic review and probabilistic environmental hazard assessment. *Lancet Planet Health.* 2023;7(1):e45-e54.

Prenosni aparati za razkuževanje zraka in površin – ponudba in dokazi o učinkovitosti

Portable air and surface disinfection systems – offer and evidence of effectiveness

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: avtomatizirani razkuževalni sistemi, razkuževanje, okužbe, povezane z zdravstvom, obvladovanje okužb

Kontaminirano bolnišnično okolje je pomemben potencialni vir za bolnišnične okužbe (BO), ki spadajo med okužbe, povezane z zdravstvom (OPZ). Za izboljšavo čiščenja in razkuževanja bolnišničnih prostorov in posledično večjo varnost pacientov so bili razviti avtomatizirani razkuževalci prostorov. Najbolj razširjeni in uporabljeni metodi sta sistem z vodikovim peroksidom in sistem z ultravijolično (UV) svetlobo, poznamo pa še dekontaminacijo z elektrokemično aktivirano vodo (EOV), ozonizacijo, uporabo hladne atmosferske plazme (HAP) in fotokatalitsko oksidacijo (angl. *photocatalytic oxidation*, PCO). Ker nobeden od sistemov ne ustreza vsem zahtevanim kriterijem, je pomembno, da se pri izbiri avtomatiziranih razkuževalcev prostora zavedamo njihovih prednosti in omejitev.

ABSTRACT

KEY WORDS: automated disinfection system, disinfection, healthcare-associated infection, infection control

A contaminated hospital environment is one of the most significant potential causes of nosocomial infections, also known as health-care-associated infections (HAI). To improve patient safety, automated disinfection systems, often referred to as »no touch« technologies, have been developed to enhance hospital room cleaning and disinfection procedures. Among the most widespread and commonly used methods are the system involving hydrogen peroxide and ultraviolet (UV) light. Additionally, there are other methods such as decontamination with electrochemically activated water (EOW), ozonization, the use of cold atmospheric plasma (CAP) and photocatalytic oxidation (PCO). As none of these systems fully meet all the required criteria, it is crucial to be aware of their advantages and limitations when choosing automated room disinfection methods.

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana
Korespondenca: dasa.vodicar@mf.uni-lj.si

UVOD

Kontaminirano bolnišnično okolje je pomemben potencialni vir za bolnišnične okužbe (BO), ki spadajo med okužbe, povezane z zdravstvom (OPZ). BO s proti meticilinu odpornimi sevi bakterije *Staphylococcus aureus* (angl. *Methicilin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), z enterobakterijami, ki izločajo betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL), s proti vankomicinu/glikopeptidom odpornimi enterokoki (angl. *Vancomycin-resistant enterococci*, VRE), s proti karbapenemom odpornimi enterobakterijami (angl. *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*, CRE), *Acinetobacter baumannii* (angl. *Carbapenem-resistant A. baumannii*, CRAb), *Pseudomonas aeruginosa* (angl. *Carbapenem-resistant P. aeruginosa*, CRPs) ter s *Clostridioides difficile* predstavljajo velik izziv tako glede zdravljenja kot glede preprečevanja pojavljanja in širjenja (1, 2).

Pri omejevanju prenosa patogenov in zmanjševanju števila teh okužb je bistveno temeljito ročno čiščenje bolnišničnega okolja. A vendar je do polovice površin po ročnem čiščenju neprimerno očiščenih (3). Za izboljšanje čiščenja in razkuževanja bolnišničnih prostorov ter posledično večjo pacientovo varnost so bili razviti avtomatizirani razkuževalci prostorov.

Najbolj razširjeni in uporabljani metodi sta sistem z vodikovim peroksidom in sistem z UV-svetlobo (4). Na voljo pa so še druge metode: dekontaminacija z elektrokemično aktivirano vodo (EOV), ozonizacija, uporaba hladne atmosferske plazme (HAP), fotokatalitska oksidacija (angl. *photocatalytic oxidation*, PCO), filtracija in elektrostatična precipitacija. Slednji ne delujeta mikrobicidno, zato ju v nadaljevanju ne predstavljamo podrobneje (5).

Namen prispevka je opisati naprave v uporabi v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana, njihovo učinkovitost, prednosti in slabosti ter pregled literature o ostalih metodah.

PRENOSNI RAZKUŽEVALCI POVRŠIN IN ZRAKA V UPORABI V UKC LJUBLJANA

Aerosolno razkuževanje z vodikovim peroksidom

Vodikov peroksid s tvorbo prostih radikalov povzroči poškodbo DNK, proteinov in membranskih lipidov mikroorganizmov. Nekateri pripravki lahko poleg vodikovega peroksida vsebujejo še dodatke, kot so srebrovi ioni. Ti katalizirajo tvorbo reaktivnih kisikovih spojin in povečajo tvorbo prostih radikalov za faktor 6 do 8 v primerjavi s samo raztopino vodikovega peroksida, dodatno pa tudi denaturirajo proteine (6).

Pri aerosolnem razkuževanju z vodikovim peroksidom s pomočjo naprave v prostor razpršimo 5–6-odstotno raztopino vodikovega peroksida. Med razprševanjem se v prostoru tvori »suha meglica«, ki se razširi po celotni prostornini in razkuži kontaktne površine (7). Priprava prostora vključuje mehansko čiščenje, povečanje kontaktnih površin in zatesnitev prostora, da se prepreči uhajanje vodikovega peroksida (8). Aerosol vodikovega peroksida (aVP) doseže tudi sicer težko dosegljiva mesta, kot je notranjost predala ali zadnji del omare. Kljub temu razporeditev aerosola včasih ni enakomerna, saj so delci vodikovega peroksida podvrženi

gravitaciji, zato naprave pogosto razpršijo delce le v eno smer. Ker je vodikov peroksid strupen, mora biti prostor med dezinfekcijo prazen. V prostor lahko ponovno varno vstopimo, ko se koncentracija vodikovega peroksida zmanjša na 1 delec na milijon (angl. *parts per million*, ppm).

Če aVP uhaja iz prostora, včasih niso dosežene priporočene vrednosti ppm, kar lahko zmanjša učinkovitost postopka. Učinkovitost je prav tako zmanjšana, če so mikroorganizmi raztopljeni v organski snovi (nečistočah), zato je potrebno prostore pred dezinfekcijo dobro očistiti (7).

V UKC Ljubljana uporabljajo aparat Glosair™ 400. Raztopina 5–6-odstotnega vodikovega peroksida je shranjena v predpripravljenih kartušah, raztopini so dodani tudi srebrovi kationi. Aparat Glosair™ 400 je namenjen razkuževanju zaprtih prostorov velikosti 10–200 m³ z ustvarjanjem aerosola dezinfekcijskega pripravka s srednjo velikostjo delcev 812 μm in koncentracijo okoli 100 ppm. Trajanje zamegljevanja je odvisno od prostornine in je določeno s programsko opremo aparata. Po aerosolizaciji mora biti čas izpostavljenosti vsaj dve uri. Skupno trajanje celotnega procesa ne presega 3 ur (9).

In vitro so proučevali vpliv aVP na mikroorganizme tako, da so v kontroliranih pogojih določeno koncentracijo mikroorganizmov izpostavili aVP in merili zmanjšanje količine viabilnih mikroorganizmov za enoto desetiški logaritem (log). Količina norovirusa se je v povprečju zmanjšala za 2,5 log. Učinek na bakterije pa je bil variabilen, z nižjim zmanjšanjem bakterijskega bremena od 1–1,7 log za VRE in *Acinetobacter* ter višjim za MRSA (> 4 log) in ESBL (> 6 log). Količina *C. difficile* se je zmanjšala za približno 5 log.

V bolnišničnem okolju so proučevali učinkovitost aVP pri zmanjševanju mikrobnega onesnaženja prostorov po izpostavitvi aVP. Za *Acinetobacter* sta bili v dveh raziskavah opaženi statistično nepomembni zmanjšani bakterijske obremenitve v območju 78–100 %. Učinkovitost proti MRSA se je gibala od 10–100 %. V raziskavi, kjer so poročali o statistično pomembnem zmanjšanju, se je delež obremenitve z MRSA zmanjšal za 23,8 %. Ko so preučevali učinkovitost proti VRE, so zaznali popolno zmanjšanje bakterijske onesnaženosti, vendar raziskava ni dosegla statistične pomembnosti. Za *C. difficile* je bilo zmanjšanje onesnaženosti prostorov v območju 59,4–94 % (10).

Ena izmed raziskav učinkovitosti razkuževanja z aVP kot nadgradnje končnega čiščenja bolnišničnih prostorov je potekala tudi v UKC Ljubljana. Iz brisov, odvzetih na površinah pred aerosolnim razkuževanjem, je bila na mikrobioloških gojiščih rast na površinah odsotna v 16,6 %, po izvedenem aerosolnem razkuževanju pa se je vrednost povečala na 35 %, vendar statistično razlika ni bila značilna. Iz vzorčenih površin pred aerosolnim razkuževanjem in po njem so bile najpogosteje izolirane po Gramu pozitivne bakterije, večkratno odpornih bakterij v vzorcih niso osamili. Z raziskavo so dokazali, da uporaba aVP zmanjša kontaminacijo zraka v prostorih. Iz vzorcev zraka pred aerosolnim razkuževanjem so bile glive izolirane v 25 %, po njem pa le v 1,6 % (11).

Razkuževanje na bazi elektrokemično aktivirane vode

Elektrokemično aktivirano oziroma elektrooksisgenirano vodo (EOV) uvrščamo v skupino ekoloških biocidnih sredstev. Pridobivamo jo s procesom elektrolize iz raztopine natrijevega klorida, v posebni koloni, ki je zgrajena iz titanovih elektrod (12).

Deluje na osnovi vezave elektronov iz okolice prek naslednjih mehanizmov:

- Oksidoredukcijski potencial.

EOV ima izrazit primanjkljaj elektronov. Zaradi težnje po elektronevtralnem okolju bo mikroorganizmom ob stiku odvzela elektrone z njihove elektronegativno nabite membrane. S tem bo porušeno oksidoredukcijsko ravnotežje membrane, kar bo rezultiralo v propadu mikroorganizma.

- Oksidni in superoksidni ioni.

Nastajanje oksidnih in superoksidnih ionov uvršča EOv v skupino biocidnih sredstev, ki oddajajo kisik. Pomembnejše slabe lastnosti te skupine so reaktivnost z organskimi snovmi, posebne zahteve glede načina skladiščenja (posebna embalaža z odduški, ki sproščajo previsok nastali tlak v embalaži), korozivnost, jedkost in dražilnost. Nobene od omenjenih slabih lastnosti pri EOv ni zaslediti.

- Klor, kloridi in natrijev hipoklorit.

Nastanejo ob elektrolizi in jih uvrščamo med biocidne spojine. Vendar pri elektrolizi nastane le manjša količina, zato predstavljajo manjši del skupnega razkužilnega učinka (12).

Glavne fizikalne lastnosti EOv so tako: nizek pH (2.2–6.5), visok oksidoredukcijski potencial (800–1100 mV), visoka razpoložljiva koncentracija klora (10–60 ppm) ter visoka vsebnost raztopljenega kisika (13).

Glede na učinek delovanja se lahko EOv uporablja pri razkuževanju površin, opreme (npr. endoskopov), vodovodnih napeljav in objektov. Lahko jo uporabimo tudi za hladno zamegljevanje prostorov (npr. operacijskih dvoran). Poleg uporabe v zdravstvu ima pomen tudi v živilskopredelovalni industriji ter v agronomiji (12).

Glavne prednosti elektrooksigenerane vode pred ostalimi razkužili so:

- širok spekter delovanja na številne mikroorganizme (bakterije, viruse in glive; npr. noroviruse, adenoviruse, rotaviruse, koronavirusse ...), vključno z odpornimi (npr. MRSA),
- dokazana je tudi učinkovitost pri odstranjevanju biofilma (14, 15),
- hitro delovanje,
- po končani dezinfekciji ni ostankov razkužila na površinah in površine ni potrebno spirati; prostor je takoj primeren za uporabo,
- posebna zaščita elektronskih naprav ali opreme ni potrebna, saj EOv ni korozivna,
- na površine se lahko nanaša s pršenjem manj kot 0,1 l/m² razkužila,
- deluje ob prisotnosti nečistoče,
- zaradi načina delovanja se ne razvije odpornost mikroorganizmov proti razkužilu,
- enostavna osebna zaščita,
- nima okolju nevarnega učinka, med dezinfekcijo lahko osebe v prostor vstopa nemoteno,
- vsestranska uporabnost (v zdravstvu, živilski industriji in agronomiji).

Inštitut za biotehnološke raziskave in razvoj (OBISAN) ima v svetu edinstveno proizvodnjo EOv na štiriprekatnem sistemu, ki omogoča proizvodnjo obstojne EOv z močnejšim nekorozivnim delovanjem. Aparat Steriplant N, ki se uporablja tudi v zdravstvenih ustanovah v Sloveniji, je preizkušen po standardih za delovanje razkužil in registriran kot biocid pri Uradu za kemikalije RS (12).

Razkuževanje z ultravijolično (UV) lučjo

Razkuževanje z UV-lučjo je uveljavljena tehnologija za dezinfekcijo patogenov na površinah, v zraku in vodi že več desetletij.

V zdravstvu se tovrstna metoda uporablja za čiščenje prostorov, prezračevalnih sistemov, medicinske opreme in pripomočkov. Sicer pa se njene učinke izkorišča tudi v industrijske namene, v sklopu priprave hrane in pijač ter pri čiščenju bazenov in akvarijev. Pomen njene uporabe se je v bolnišničnem okolju še zlasti povečal med pandemijo covid-19 (16, 17). UV-C svetloba je del UV-sevanja, ki zajema spekter med 100 in 280 nm, pri čemer je mikrobicidno delovanje omejeno na spekter med 200 in 280 nm. Na mikroorganizme UV-C svetloba deluje tako, da poškoduje njihov genetski material in jih inaktivira, s tem pa prepreči oziroma ovira razmnoževanje mikroorganizma (17).

V bolnišničnem okolju se učinki UV-C svetlobe uporabljajo kot dopolnilna metoda ob ročnem in kemičnem čiščenju in razkuževanju. Več študij je pokazalo, da lahko njena uporaba v kombinaciji s preostalimi dezinfekcijskimi metodami pomembno zmanjša prisotnost večkratno odpornih bakterij in sporogenih organizmov v bolnišničnem okolju, med drugim MRSA, VRE, CRE, *Acinetobacter* spp., *C. difficile*, *Aspergillus* sp., mikobakterij in virusa ebole (3, 16, 20, 21).

Učinkovitost mikrobicidnega delovanja je močno odvisna od odmerka sevanja, časa izpostavljenosti in odmaknjenosti od sevalnega vira. Nanjo vplivajo tudi dovzetnost in intrinzične lastnosti mikroba, material in struktura površine, na katero UV-C deluje, ter vlažnost, temperatura in delci v zraku. Dovzetnost mikrobnega genetskega materiala za UV-svetlobo se med mikrobi močno razlikuje. Znano je, da vsak organizem potrebuje specifičen odmerek sevanja za inaktivacijo, virusi na primer potrebujejo višje kot bakterije, še bolj zahtevni za uničenje pa so plesni in sporogeni mikroorganizmi (3, 18, 20).

Prednosti uporabe luči UV-C v primerjavi z drugimi dezinfekcijskimi metodami so: učinkovitost proti širokemu spektru mikroorganizmov, krajši čas, potreben za uničenje vegetativnih bakterij, dezinfekcija površin, ki s klasičnim čiščenjem niso dostopne. Uporaba tovrstnih naprav je preprosta, ne zahteva veliko kadra, je ekološko prijazna, varna in varčna, prispeva k zmanjšanju obolevnosti zaradi okužb, povezanih z zdravstvom, in preprečuje prenos aerogenih okužb (3, 17).

Vendar ima uporaba UV-svetlobe tudi nekaj omejitev. Uspešno lahko dezinficira le območja, ki jih svetloba doseže in niso pokrita ali zastrta. Območja, ki jih želimo dezinficirati, ne smejo vsebovati nakopičenih nečistoč, še zlasti vidnih tekočin ali trdnih snovi. Zaradi neželenih učinkov UV-svetlobe se tovrstnih naprav ne sme uporabljati v prostorih, kjer se sočasno zadržujejo ljudje, saj ima izpostavljanje UV-C svetlobi, tako direktno kot indirektno, škodljive učinke na kožo in oči, poleg tega pa se v prostoru, kjer poteka UV-dezinfekcija, tvori ozon. UV-sevanje lahko povzroči poškodbe ali razgradnjo materiala površin, na katere deluje (16, 17, 18).

Za dezinfekcijo lahko uporabljamo žarnice, ki so nameščene na strop ali steno, lahko so v prezračevalnih ceveh, poznamo pa tudi mobilne naprave, kot je robot UV-C oziroma UV-D (angl. *UV disinfection*). Prednost mobilnih naprav v primerjavi s statičnimi je v tem, da je zaradi premičnosti naprave v kratkem času mogoče dezinficirati tudi večje prostornine in težje dostopne površine (18, 19).

V UKC Ljubljana je edina naprava, ki uporablja UV-C, na ginekološki kliniki, gre za robota STERI Pro. Rezultati mikrobioloških vzorčenj površin in prostorov pred

uporabo naprave in po njej so potrdili, da je kombinirana uporaba bolj učinkovita kot samo ročno čiščenje in razkuževanje, predvsem ugotavljajo dobre rezultate pri razkuževanju površin.

Razkuževanje z ozonizacijo

Ozon ima kot sredstvo za razkuževanje širok spekter delovanja, saj deluje na viruse, bakterije in glive. Ima močno oksidacijsko sposobnost, ki uniči njihove biološke strukture.

Na bakterijsko celico deluje na 3 načine:

1. Z neposrednim delovanjem na celično membrano poveča njeno prepustnost, kar povzroči reverzno osmozo, izhajanje citoplazme iz celice ter posledično njeno inaktivacijo.
2. Zaradi oksidacije glukoze oksidaze vpliva na metabolizem bakterije.
3. Zaradi poškodb DNK in RNK onemogoči transkripcijo. (22)

STERISAFE® je mobilni in avtomatiziran razkuževalec prostorov, ki za svoje delovanje potrebuje vodo (za ustvarjanje zadostne vlažnosti v prostoru) in elektriko (za nastanek ozona iz okoliškega zraka). Cikel razkuževanja je sestavljen iz štirih faz, kar vključuje pripravo prostora s čiščenjem in tesnjenjem oken in vrat, generiranje ozona in vlažnosti do tarčnih vrednosti, vzdrževanje teh parametrov ter nazadnje odstranjevanje ozona in stranskih produktov oksidacije. Zaradi detekcije uhajanja ozona iz zaprtega prostora in nevarnosti izpostavitve se močno priporoča uporaba merilca koncentracije ozona. Maksimalna koncentracija ozona v zaprtem prostoru med razkuževanjem je 150 ppm (23).

Razkuževanje prostorov z ozonom naj bi bilo uporabniku prijazno, saj se naprava upravlja na daljavo, prek tabličnega računalnika, podatki pa se shranjujejo na USB-ključ. Gre za poceni metodo, ki med drugim deluje baktericidno na kontaminirane zavese, posteljnino, drugo blago, pohištvo in stene (24).

Glavna pomanjkljivost uporabe je, da se lahko uporablja samo v prostorih, manjših od 130 m³. Pred začetkom čiščenja je treba odklopiti sistem HVAC (angl. *heating, ventilation and air conditioning*) ter zatesniti okna, vrata in klimatske naprave. To je pomemben korak, saj se ob nezadostnem tesnjenju koncentracija ozona ne dvigne na raven, pri kateri je razkuževanje učinkovito. To podaljša čas razkuževanja prostora in, zaradi uhajanja ozona, ogrozi zdravje oseb v neposredni bližini. Oksidacijske sposobnosti ozona lahko vodijo do poškodb materialov in skrajšane dobe uporabnosti naprav (23).

Razkuževanje zraka z veliko nižjimi koncentracijami ozona (maksimalno do 3,2 ppm) je v Italiji preučevala Moccia s sodelavci. Pred izvedenim ročnim čiščenjem in razkuževanjem z ozonom v pisarni in operacijski sobi ter po njem so poleg mikrobioloških vzorcev, odvzetih s površin z RODAC-ploščami (angl. *Replicate Organism Direct Agar Contact*), odvzeli tudi vzorce s presesavanjem zraka. V vzorcih zraka iz pisarne je povprečno število kolonij po postopku čiščenja in razkuževanja padlo s 105 CFU/m³ na 1 CFU/m³, v operacijski enoti pa s 5 CFU/m³ na 1 CFU/m³. Maksimalna koncentracija 3,2 ppm ozona je bila dosežena v eni uri, celoten postopek pa je potekal pet ur (25).

Po izkušnjah Službe za higieno prostorov in opreme (SHPO) v UKC Ljubljana je uporaba razkuževalca STERISAFE® zamudna in neučinkovita. Največji problem je zagotovitev zadostnega tesnjenja v prvi fazi razkuževanja, saj so kljub več posku-

som izmerili uhajanje ozona iz prostora, v katerem je bil ozoner, zato ga ne uporabljajo več.

OSTALE METODE RAZKUŽEVANJA PROSTOROV

Razkuževanje s fotokatalitsko oksidacijo

Fotokataliza je kemični proces, v katerem svetloba v prisotnosti fotokatalizatorja sproži kemijsko reakcijo ali vpliva na njeno hitrost. Primarni produkt so reaktivne kisikove spojine (ROS). Med njimi je najpomembnejši hidroksilni radikal, glavni oksidant za inaktivacijo mikroorganizmov. Za vir svetlobe se uporablja UV-luč, saj je TiO_2 kot katalizator najbolj učinkovit v spektru valovne dolžine 300–400 nm. Fotokataliza spada tako med fizikalne kot kemične načine razkuževanja zraka in površin (26).

Poleg tega, da zmanjšajo kontaminacijo zraka in odstranijo neprijetne vonjave, se kemijski produkti fotokatalize usedejo na površine in tako neposredno vplivajo tudi na njihovo dekontaminacijo (26, 27).

Med slabosti postopka štejemo tvorbo ozona, težjo odstranitev mikroorganizmov v biofilmu, razlike v dezinfekciji površin iz različnih materialov ter večjo odpornost po Gramu pozitivnih bakterij (26, 27).

Razkuževanje s hladno atmosfersko plazmo

Plazma je, poleg trdnega, tekočega in plinastega, tako imenovano četrto agregatno stanje. Nastane, ko plinu dovedemo dovolj energije, da ga ioniziramo (28).

V zadnjem desetletju se je povečalo zanimanje za dezinfekcijo bakterij z uporabo hladne atmosferske plazme (HAP), ki za nastanek in obstoj potrebuje atmosferski pritisk in sobno temperaturo. S tem ne povzroča toplotnih poškodb in je primerna za uporabo v medicini, ne samo za razkuževanje prostorov, ampak med drugim tudi za zdravljenje ran in rakavih bolezni (29–31).

Na inaktivacijo mikroorganizmov naj bi najmočneje vplivale reaktivne kisikove in dušikove spojine (RONS – angl. *reactive oxygen and reactive nitrogen species*) (32, 33).

Za generiranje HAP se uporabljata dve vrsti naprav: naprava s plazemskim curkom ali z dielektrično bariero. Pri obeh plazma nastane med anodo in katodo, razlika je v načinu nastanka. Pri napravi z dielektrično bariero je katoda ali anoda obdana s plastjo dielektričnega materiala (npr. kremenca), plazemsko stanje nastane neposredno v zraku. Naprava s plazemskim curkom potrebuje dovod plina (helij ali argon) (34).

Zaenkrat se HAP preizkuša za razkuževanje površin, ne pa tudi zraka. Dahle s sodelavci je v študiji, objavljeni leta 2022, analiziral učinkovitost HAP na inaktivacijo bakterij *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* in *Pseudomonas aeruginosa* v biofilmu na površini iz poliestra. Pri razdalji 1 mm (med plazemsko šobo in agarjem) in časom izpostavljenosti 60 sekund so pri *E. coli* ugotovili zmanjšanje za 6,6 desetiških logaritmov CFU/m^2 . Sprememba morfologije celice (ruptura celične stene in deformacija celic) je bila bolj opazna pri *E. coli* in *P. aeruginosa* kot pri *S. aureus*. Po Gramu pozitivne bakterije naj bi bile tako, zaradi debelejšje plasti peptidoglikana, manj občutljive na HAP kot po Gramu negativne bakterije (33).

RAZPRAVA

Značilnosti »idealnega« prenosnega avtomatiziranega sistema so: visoka učinkovitost eradikacije patogenov, kratek čas delovanja in enakomerna razporeditev aktivne spojine. Sistem mora biti enostaven za uporabo in premikanje ter z minimalnimi varnostnimi zahtevami in s čim manjšim vplivom na okolje. Ustrezati mora regulatornim zahtevam, njegova učinkovitost mora biti podprta z dokazi kliničnih študij (7).

Klinične študije, v katerih so spremljali vpliv avtomatiziranih razkuževalcev prostora na stopnjo pojavnosti bolnišničnih okužb, so bile zaenkrat objavljene le v primeru rutinskega razkuževanja z aVP in UV-C. V študiji, objavljeni leta 2014, so preučevali vpliv razkuževanja s 6-odstotnim aVP na zmanjšanje BO, povzročenih z MRSA. Dokazali so 24,7-odstotno zmanjšanje kontaminacije površin v primerjavi z 18,8-odstotnim zmanjšanjem samo po ročnem čiščenju ter zmanjšanje bolniško oskrbnih dni z 9 na 5,3/10.000 (35). Pri bolnikih, ki so bili sprejeti v bolniške sobe, v katerih so bili pred tem z MRSA in VRE kolonizirani pacienti in so bile po tem razkužene z UVC-svetlobo, je bilo tveganje za kolonizacijo z odpornimi patogeni manjše (36).

Čas delovanja je pri metodah, kjer se uporabljajo aVP, EOv in ozon, daljši od ene ure, pri čemer je dodatno treba upoštevati še čas, potreben za pripravo prostora. Najkrajši cikel razkuževanja ima uporaba luči UV-C, v povprečju od 15 do 50 minut. Pri razkuževanju z aVP in ozonizacijo je potrebno zatesniti vrata, okna in HVAC-sistem ter odstraniti naprave in materiale, ki bi jih tovrstna načina razkuževanja lahko poškodovala. Če upoštevamo, da je bila večina infrastrukture UKC Ljubljana zgrajene v prejšnjem stoletju, največ težav pri pripravi prostora povzroča prav tesnjenje. Zato bi bila v tem pogledu na mestu uporaba razkuževanja z EOv ali UV-C, pri katerih tesnjenje prostorov ni potrebno. Glavna omejitev UV-C je, da je razkuževanje neučinkovito na predelih, ki so zunaj dosega UV-žarkov, zaradi tega večina ponudnikov priporoča več ciklov čiščenja z aparaturo na različnih lokacijah v prostoru (7, 10, 37).

Pri uporabi ozonerja STERISAFE® je omejitev še velikost prostora, saj je po navodilih proizvajalca primeren le za razkuževanje prostorov, velikih do 130 m³ (ob višini treh metrov to pomeni 44 m² površine), v nasprotju z Glosair™ 400 naprave, katere največja dovoljena prostornina je 200 m³ (9, 23).

Pri uporabi aVP, UV-C in ozonerja se moramo zavedati tudi škodljivega učinka same razkuževalne učinkovine ali stranskih razpadnih produktov, ki pri tem nastajajo. Prostori v času razkuževanja ne smejo biti v uporabi, medtem ko uporaba EOv-naprav nima nevarnega vpliva na okolje in zdravje posameznika (7, 12, 16, 23).

Metodi razkuževanja s PCO in HAP zaenkrat še nista v rutinski uporabi. Študije na temo razkuževanja s tovrstnima tehnologijama so potekale le v kontroliranih pogojih, zato jih trenutno težko primerjamo z metodami, ki so v praksi že preizkušene.

ZAKLJUČEK

Uporaba prenosnih razkuževalcev zraka in površin v kombinaciji s preostalimi metodami čiščenja in razkuževanja pripomore k zmanjšanju pojavnosti bolnišničnih okužb. Nobeden od opisanih sistemov ne ustreza vsem kriterijem »idealnega« prenosnega avtomatiziranega sistema, zato je pomembno, da se pri izbiri in uporabi naprav zavedamo njihovih prednosti in omejitev. Kljub prednostim, ki jih opisane

metode prinašajo, njihova uporaba ne nadomesti mehanskega čiščenja. Glede na naraščanje števila večkratno odpornih bakterij bi v prihodnosti ustrezen izbor kombinacije metod lahko pomembno prispeval k zmanjšanju bremena okužb, povzročiteljev s tovrstnimi patogeni.

LITERATURA

1. Kolman J, Lejko-Zupanc T, Kotnik Kevorkijan B, et al. Prevalenca proti antibiotikom odpornih povzročiteljev bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. *Med Razgl.* 2013;52 Suppl 6:23–28.
2. Weber DJ, Anderson D, Rutala WA. The role of the surface environment in healthcare-associated infections. *Curr Opin Infect Dis* [internet]. 2013 [citirano 2023 Avg 18];26 (4):338–44. Dosegljivo na: <http://journals.lww.com/00001432-201308000-00008>.
3. Yang JH, Wu UI, Tai HM, Sheng WH. Effectiveness of an ultraviolet-C disinfection system for reduction of healthcare-associated pathogens. *J Microbiol Immunol Infect* [internet]. 2019 [citirano 2023 Avg 18];52(3):487–93. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1684118217302001>.
4. Otter JA, Yezli S, Perl TM, Barbut F, French GL. The role of 'no-touch' automated room disinfection systems in infection prevention and control. *J Hosp Infect* [internet]. 2013 [citirano 2023 Avg 18];83(1):1–13. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670112003362>.
5. Phadke KS, Madival DG, Venkataraman J, Kundu D, Ramanujan KS, Holla N, et al. Novel non-invasive continuous use ZeBox technology to trap and kill airborne microbes. *Sci Rep* [internet]. 2021 [citirano 2023 Avg 28];11(1):22779. Dosegljivo na: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-02184-4>.
6. Kūmin D, Albert MG, Weber B, Summermatter K. The Hitchhiker's Guide to Hydrogen Peroxide Fumigation, Part 1: Introduction to Hydrogen Peroxide Fumigation. *Appl Biosaf.* 2020;25(4):214.
7. Otter JA, Yezli S, Barbut F, Perl TM. An overview of automated room disinfection systems: When to use them and how to choose them. *Decontamination in Hospitals and Healthcare* [internet]. 2020 [citirano 2023 Sep 19]; 323. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7153347/pdf/main.pdf>.
8. Fu TY, Gent P, Kumar V. Efficacy, efficiency and safety aspects of hydrogen peroxide vapour and aerosolized hydrogen peroxide room disinfection systems. *Journal of Hospital Infection.* 2012;80(3):199–205.
9. Popov DA, Anuchina NM. Microbiological Efficacy of Hospital Environment Decontamination by Hydrogen Peroxide Aerosol. *Biomed Eng.* 2016;50(2):92–5.
10. van der Starre CM, Cremers-Pijpers SAJ, van Rossum C, Bowles EC, Tostmann A. The in situ efficacy of whole room disinfection devices: a literature review with practical recommendations for implementation. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11(1).
11. Kastelic B. Aerosolno razkuževanje kot nadgradnja končnega čiščenja bolniških sob po odpustu pacienta, nosilca večkratno odpornih mikroorganizmov [Magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2018.
12. Kaj je elektrooksigenerana voda (EOV). 2017 [citirano 2023 Avg 01]. Dosegljivo na: <http://obisan.si/sl/eov/>.
13. Chen BK, Wang CK. Electrolyzed Water and Its Pharmacological Activities: A Mini-Review. *Molecules* [internet] 2022 [citirano 2023 Avg 01]; 27 (4): 1222. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8877615/>.
14. Cai LL, Hu HJ, Lu Q, et al. Morphophysiological responses of detached and adhered biofilms of *Pseudomonas fluorescens* to acidic electrolyzed water. *Food Microbiology* [internet] 2019 [citirano 2023 Avg 01]; 82:89–98. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1139/W08-109>.
15. Pintarič Š. Obstočnost biofilmov. *International Journal of sanitary engineering research International Journal of Sanitary Engineering Research* [internet] 2010 [citirano 2023 Avg 01] Vol. 4 v No. 2/2010. Dosegljivo na: <https://journal.institut-isi.si/wp-content/uploads/2010/12/vol4-no-2-obstočnost-biofilmov.pdf>.
16. Elgujja AA, Altalhi HH, Ezrequat S. Review of the efficacy of Ultraviolet C for surface decontamination. *Journal of nature and Science of medicine* [Internet]. 2020 [citirano 2023 Sep 28]; 3(1):8-12. Dosegljivo na: https://www.researchgate.net/publication/338404822_Review_of_the_Efficacy_of_Ultraviolet_C_for_Surface_Decontamination.

-
17. Raeiszadeh M, Adeli B. A Critical Review on Ultraviolet Disinfection Systems against COVID-19 Outbreak: Applicability, Validation, and Safety Considerations. *ACS Photonics* [internet] 2020 [citirano 2023 Sep 28]; 7(11):2941-2951. Dosegljivo na: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsp Photonics.0c01245>.
 18. Philips®.(2021) Ultraviolet purification application information, Phillips® [internet] [citirano 2023 Sep 27]. Dosegljivo na: <https://www.assets.signify.com/is/content/Signify/Assets/philips-lighting/global/20230816-uv-c-disinfection-application-guide-dec21.pdf>.
 19. Why autonomous UV disinfection is better than static [internet] [citirano 2023 Sept 27]. Dosegljivo na: <https://uvd.blue-ocean-robotics.com/us-blog/autonomous-vs-static>.
 20. Lindblad M, Tano E, Lindahl C, Huss F. Ultraviolet-C decontamination of a hospital room: Amount of UV light needed. *Burns* [internet] 2020 [citirano 2023 Sep 27] ;46(4):842-849. Dosegljivo na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305417919300920>.
 21. Nerandzic MM, Cadnum JL, Pultz MJ, Donskey CJ. Evaluation of an automated ultraviolet radiation device for decontamination of *Clostridium difficile* and other healthcare-associated pathogens in hospital rooms. *BMC Infect Dis* [internet] 2010 [citirano 2023 Sep 27];10:197. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910020/>.
 22. Cai Y, Zhao Y, Yadav AK, Ji B, Kang P, Wei T. Ozone based inactivation and disinfection in the pandemic time and beyond: Taking forward what has been learned and best practice. *Sci Total Environ* [internet]. 2023 [citirano 2023 Avg 18];862:160711. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969722078147>.
 23. Sterisafe®. Operation Manual For STERISAFE V1.2 Rev.2. 2002. København, Danska: Sterisafe®.
 24. Sharma M, Hudson JB. Ozone gas is an effective and practical antibacterial agent. *Am J Infect Control* [internet]. 2008 [citirano 2023 Avg 18]; 36(8):559-63. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655308000965>.
 25. Moccia G, De Caro F, Pironti C, Boccia G, Capunzo M, Borrelli A, et al. Development and Improvement of an Effective Method for Air and Surfaces Disinfection with Ozone Gas as a Decontaminating Agent. *Medicina (Mex)* [internet]. 2020 [citirano 2023 Avg 18];56(11):578. Dosegljivo na: <https://www.mdpi.com/1648-9144/56/11/578>.
 26. Skowron K, Wiktorczyk-Kapischke N, Grudelwska-Buda K, Zacharski M, Paluszak Z, Gospodarek-Komkowska E. Antimicrobial effect of radiant catalytic ionization. *Lett Appl Microbiol* [internet]. 2022 [citirano 2023 Avg 23];74(4):482-97. Dosegljivo na: <https://academic.oup.com/lambio/article/74/4/482/6989185>.
 27. Skowron K, Grudlewska K, Kwiecińska-Piróg J, Gryń G, Śrutek M, Gospodarek-Komkowska E. Efficacy of radiant catalytic ionization to reduce bacterial populations in air and on different surfaces. *Sci Total Environ* [Internet]. 2018 [citirano 2023 Avg 23];610-611:111-20. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969717320302>.
 28. Boulos I, Fauchais P, Pfender E. Thermal plasmas: fundamentals and application. In New York: Plenum Press; 1994.
 29. Guo L, Xu R, Zhao Y, Liu D, Liu Z, Wang X, et al. Gas Plasma Pre-treatment Increases Antibiotic Sensitivity and Persister Eradication in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol* [internet]. 2018 [citirano 2023 Avg 18];9:537. Dosegljivo na: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.00537/full>.
 30. Chen Y, Chen Y, Chung W, Tong B, Chang MB. Evaluation of the effectiveness of nonthermal plasma disinfection. *Environ Technol* [internet]. 2020 [citirano 2023 Avg 18];41(21):2795-805. Dosegljivo na: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09593330.2019.1583289>.
 31. O'Connor N, Cahill O, Daniels S, Galvin S, Humphreys H. Cold atmospheric pressure plasma and decontamination. Can it contribute to preventing hospital-acquired infections? *J Hosp Infect* [internet]. 2014 [citirano 2023 Avg 18];88(2):59-65. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670114002187>.
 32. Filipić A, Gutierrez-Aguirre I, Primc G, Mozetič M, Dobnik D. Cold Plasma, a New Hope in the Field of Virus Inactivation. *Trends Biotechnol* [internet]. 2020 [citirano 2023 Avg 18];38(11):1278-91. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016779920301086>.
 33. Dahle S, Žigon J, Fink R. Cold plasma for sustainable control of hygienically relevant biofilms. The interaction of plasma distance and exposure time. *Int J Environ Health Res* [internet]. 2022 [citirano 2023 Avg 18];1-15. Dosegljivo na: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09603123.2022.2149710>.
 34. Yan D, Sherman JH, Keidar M. Cold atmospheric plasma, a novel promising anti-cancer treatment modality. *Oncotarget* [internet]. 2017 [citirano 2023 Avg 18];8(9):15977-95. Dosegljivo na: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.13304>.

-
35. Mitchell BG, Digney W, Locket P, Dancer SJ. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a hospital and the role of hydrogen peroxide decontamination: an interrupted time series analysis. *BMJ Open* [internet]. 2014 [citirano 2023 Okt 9];4(4):e004522. Dosegljivo na: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2013-004522>.
 36. Anderson DJ, Moehring RW, Weber DJ, et al. Effectiveness of targeted enhanced terminal room disinfection on hospital-wide acquisition and infection with multidrugresistant organisms and *Clostridium difficile*: a secondary analysis of a multicentre cluster randomised controlled trial with crossover design (BETR disinfection). *Lancet Infect Dis* 2018;18:845–53.
 37. Rutala WA, Weber DJ. Disinfectants used for environmental disinfection and new room decontamination technology. *Am J Infect Control* [internet]. 2013 [citirano 2023 Okt 9];41(5):S36–41. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655313000102>.

Mikrobiote in bolnišnične okužbe z večkratno odpornimi bakterijami

Microbiota and hospital acquired infections with multidrug resistant bacteria

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mikrobiota, rezistom, fekalna transplantacija, probiotiki, kolonizacijska rezistenca

Vse mikrobiote so rezervoar večkratno odpornih bakterij in genov za odpornost, največ raziskav pa je narejenih na črevesni mikrobioti. Bolniki v bolnišnicah imajo pogosto porušeno črevesno mikrobioto (disbiozo) in s tem povečano kolonizacijo s skupinami bakterij, ki vključujejo tudi proti karbapenemom odporne enterobakterije in proti vankomicinu odporne enterokoke. Porušena črevesna mikrobiota vpliva tudi na povišano frekvenco horizontalnih genskih prenosov in s tem na povečanje števila ter raznolikosti genov za odpornost v črevesu. Razen tega porušena mikrobiota povzroči večjo propustnost črevesnega epitelija in tako poveča možnost sistemskega širjenja večkratno odpornih bakterij. Disbioza v črevesni mikrobioti, povezana s prisotnostjo večkratno odpornih bakterij, je povezana tudi s porušenjem osi črevo–drugi organi, kar posledično vodi v slabši imunski odziv in težji potek okužb. V prispevku predstavljamo tudi različne pristope k dekolonizaciji, ki temeljijo na mikrobioti kot tarči in vključujejo predvsem fekalno mikrobnno transplantacijo in probiotike.

ABSTRACT

KEY WORDS: microbiota, resistome, fecal transplantation, probiotics, colonization resistance

All microbiotas are a reservoir of multi-drug resistant bacteria and resistance genes, while most research has been done on the gut microbiota. Hospitalised patients often have a disrupted gut microbiota (dysbiosis) and consequently increased colonisation with groups of bacteria including carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and vancomycin-resistant enterococci. In addition to increased colonisation by multidrug-resistant bacteria, the disrupted gut microbiota also influences the increased frequency of horizontal gene transfer and thus the increase in the number and diversity of resistance genes in the gut. In addition, the disrupted microbiota leads to increased gut permeability, thus increasing the potential for

¹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (NLZOH), Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za mikrobiološke raziskave, Prvomajska 1, 2000 Maribor

² Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor
Korespondenca: maja.rupnik@nlzoh.si

systemic spread of multidrug-resistant bacteria. Dysbiosis in the gut microbiota associated with the harbouring of multidrug-resistant bacteria is also associated with a disruption of the gut-other organ axis, resulting to a poorer immune response and a more severe course of extra-intestinal infections. In this paper, we also present different approaches for decolonisation based on the microbiota as a target, mainly involving faecal microbial transplantation and probiotics.

UVOD

Mikrobiote, kot poimenujemo mikrobne populacije, ki naseljujejo površine človeškega telesa, igrajo pomembno vlogo pri bolnišničnih okužbah z večkratno odpornimi bakterijami, saj služijo kot rezervoar tako za bakterije kot za gene za odpornost. Ker bomo v prispevku opisovali obe ravni, bomo uporabljali dva različna pojma, ki opisujeta mikrobne populacije. »Mikrobiota« je pojem, s katerim opišemo vse prisotne mikroorganizme in se nanaša le na taksonomsko sestavo. Pojem »mikrobiom« bomo v prispevku uporabljali kot celovit dedni zapis, to je nabor vseh genov v mikrobioti. Nabor genov za odpornost v mikrobiomu pa imenujemo rezistom.

Pomen mikrobiote bolnišničnega okolja

Človeške mikrobiote so sicer stabilne, vendar ves čas v stiku z okoljem, od koder pridobivajo in vnašajo nove bakterijske seve. Manjša nihanja v ravnotežju mikrobiote vplivajo na to, kateri sevi se bodo v njej ohranili. Zato ima tudi mikrobiota vseh okolij, s katerimi je človek v stiku, pomembno vlogo pri prenosih večkratno odpornih bakterij. Še zlasti to velja za bolnišnično okolje, saj imajo hospitalizirani bolniki, kot bomo opisali v nadaljevanju, pogosto neuravnoteženo mikrobioto. Ta omogoča učinkovito kolonizacijo in razrast patobiontov, ki jim je bolnik izpostavljen v bolnišničnem okolju. Seveda je lahko bolnik z njimi koloniziran že ob prihodu v bolnišnico in bakterije nato sprošča v bolnišnično okolje (1).

Raziskave bolnišničnih mikrobiomov s pristopi sekvenciranja so novo razvijajoče se področje. Mikrobiomi bolnišničnega okolja se razdelijo v vsaj dve veliki gruči glede na to, kako pogosto so ljudje v stiku s površino in možnostjo tvorbe biofilma (vlažno okolje) (2). Ti gruči se razlikujeta tudi v rezistomu. Zanimivo je, da se v novi bolnišnici stabilne mikrobiote lahko vzpostavijo v le nekaj tednih, in pričakovano so tla tisto okolje, kjer se število odpornih bakterij močno poveča (3).

Različne mikrobiote kot rezervoar odpornih bakterij in genov za odpornost

Človeško telo je naseljeno z mikrobnimi populacijami na skoraj vseh svojih površinah. Najštevilčnejši in najbolj raznoliki sta mikrobiota ustne votline in črevesna mikrobiota. Primerjalne analize različnih mikrobiot glede prisotnosti odpornih bakterij ali genov za odpornost so redke. V trenutno najboljšežnejši študiji so Lee in sodelavci (4) pregledali 8972 javno dostopnih mikrobiomov; največ je bilo črevesnih (7589), preostali pa iz ustne votline, kože, sputuma, nosne votline in nožnice. Pridobljeni so bili pri osebah različnih starosti, kultur, iz različnih držav, pri osebah z različnimi diagnozami ali pri zdravih prostovoljcih. V povprečju je imel vsak mikrobiom 15 genov za odpornost. Številčno je bilo največ genov za odpornost v sputumu (mediana 17,5) in v črevesu (mediana 16), manj pa v ustih in na koži (mediana 11 in 4). Z vidika raznolikosti genov za odpornost pa je bila ta največja v črevesu,

sledili so ustna votlina, sputum in koža. Vsaka mikrobiota ima svoj značilni nabor genov za odpornost, saj je bilo prekrivanje med posameznimi anatomskimi mesti le 16,6 % (usta/črevo) ali 52 % (koža/črevo).

Posamezna mikrobiota bo vir tistih skupin večkratno odpornih bakterij, ki so tudi sicer na to mikrobioto najbolj prilagojene. Pri zdravih prostovoljcih, ki so poskusno prejemali sistemske antibiotike, pogosto uporabljene za zdravljenje v dermatologiji, se je razvila odpornost proti tem antibiotikom (doksiciklin in trimetoprim/sulfametoksazol) pri stafilokokih (5). Čeprav odporni stafilokoki prevladujejo v kožni mikrobioti, je ta lahko tudi vir odpornih korinebakterij, streptokokov, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, psevdomonasov in *Acinetobacter baumannii* (6).

Vse mikrobiote so lahko že ob sprejemu v bolnišnico naseljene z večkratno odpornimi bakterijami. Nekateri podatki kažejo, da se kolonizacija z večkratno odpornimi bakterijami v domačem okolju povečuje hitreje kot v bolnišničnem. V letih 2001–2005 se je globalna prevalenca nosilcev *E. coli* ESBL v domačem okolju povečala za desetkrat (z 2,6 na 26,4 %), v bolnišničnem pa za trikrat (s 7 na 25,7 %) (7). Ob sprejemu v bolnišnico je bilo z večkratno odpornimi bakterijami na koži in v nosu koloniziranih 10 % bolnikov, od tega 5 % z MRSA, 2 % z VRE in 3,5 % s Gramu negativnimi odpornimi bakterijami (8).

Ker je črevesna mikrobiota najbolj raziskana in vsebuje tudi najbolj pester rezistom, se bomo v nadaljevanju omejili nanjo.

Črevesna mikrobiota kot rezervoar genov za odpornost

Gene za odpornost v črevesni mikrobioti najdemo tako pri komenzalnih kot pri patobiontih. Če med zdravljenjem z antibiotiki pride do kolonizacije z večkratno odpornimi bakterijami, teh po prenehanju zdravljenja relativno hitro ne zaznamo več. Prisotnost samih genov za odpornost pa je dolgotrajnejša. Predvsem dobro se ohranjajo geni na mobilnih elementih (9). V črevesu nenehno potekajo horizontalni genski prenosi, ki so še uspešnejši ob uporabi antibiotikov in prisotnosti vnetnih procesov (9, 10).

Rezistom je odvisen od različnih dejavnikov, kot so starost, prehrana, različne bolezni in zdravljenje z antibiotiki. S starostjo število genov za odpornost, ki jih zaznamo v črevesu, narašča (11). Več je predvsem genov za širokospecifične izlivne črpalke, geni za betalaktamaze pa so bili v študiji najpogostejši pri mladih odraslih (11). Skupine z različnimi načini prehranjevanja se glede na rezistom ne razlikujejo (12). Vendar je določena hrana lahko dejavnik tveganja za kolonizacijo z večkratno odpornimi bakterijami (npr. vegetarijanska prehrana med potovanji v Aziji /13/). Geni za odpornost so prisotni v črevesni mikrobioti neodvisno od zdravljenja z antibiotiki, a se ob uporabi antibiotikov njihova številčnost in raznolikost povečata (14). Prav zaradi velikega vnosa antibiotikov so bolniki s cistično fibrozo skupina z močno povečanim rezistomom (14).

Večina študij o rezistentnih bakterijah in genih za odpornost v črevesu je narejena na vzorcih blata. Vendar so ti vzorci le približek črevesne mikrobiote in dogajanj v lumnu črevesa ter na črevesni sluznici. Raziskava, ki je vključevala tudi direktne vzorce vsebine črevesa (aspirati črevesne vsebine, odvzeti med kolonoskopijo) in sluznice (brisi sluznice, odvzeti med kolonoskopijo), je pokazala, da je raznolikost genov za odpornost v direktnih vzorcih črevesa celo večja kot v blatu (15).

Črevesna mikrobiota kot rezervoar večkratno odpornih bakterij v bolnišničnem okolju

Pri hospitaliziranih bolnikih je pogosta disbioza, to je porušenje ravnotežja v črevesni mikrobioti (16). Nastane lahko zaradi vnetnih procesov (10), zdravljenja z antibiotiki in drugimi zdravili (17) ali pridruženih boleznih. Fakultativni anaerobi, predvsem enterobakterije in enterokoki, so med najuspešnejšimi komenzali, ki se razrastejo v disbiotični črevesni mikrobioti (9, 10). V naši študiji na kohorti hospitaliziranih gastrointestinalnih bolnikov z različnimi diagnozami smo razlikovali tri gruče, ki se niso oblikovale glede na diagnozo, pač pa glede na sestavo črevesne mikrobiote (16). Prva gruča je bila precej podobna zdravim prostovoljcem in je izkazovala omejeno disbiozo. Drugi dve sta bili močno disbiotični, za eno je bil značilen razrast enterobakterij, za drugo pa enterokokov. V študiji nismo preverjali prisotnosti genov za odpornost, vendar rezultati kažejo, kako se pri hospitaliziranih bolnikih ustvari niša za enterobakterije in enterokoke, ki jo lahko naselijo tako občutljive kot odporne bakterije. Razen večkratno odpornih enterobakterij in enterokokov pa v črevesni mikrobioti najdemo tudi preostale predstavnike večkratno odpornih bakterij, kot so MRSA, *A. baumannii* (CRAb) in proti kinolonom odporne salmonele (18, 19).

Kolonizacija z odpornimi bakterijami je pomemben vir izvenčrevesnih okužb pri nosilcih ter pripomore k prenosom znotraj bolnišnic (1, 19). Kolonizacija z večkratno odpornimi bakterijami pa lahko vpliva tudi na potek drugih okužb, tako je npr. kolonizacija s tremi različnimi sevi večkratno odporne *K. pneumoniae* vplivala na slabši potek okužbe dihal s *P. aeruginosa* v mišjem modelu (20). Disbioze, povezane s kolonizacijo z večkratno odpornimi bakterijami, namreč povzročajo slabše delovanje osi črevo–drugi organi, kar zmanjšuje imunski odziv v teh tkivih.

Črevesna mikrobiota, kolonizacija z odpornimi bakterijami in kolonizacijska rezistenca

Predstavniki rodov, v katerih najdemo najpomembnejše večkratno odporne bakterije, kot so *E. coli*, klebsiele, *S. aureus*, enterokoki, so v zdravi, uravnoteženi mikrobioti maloštevilni. Tudi če se vnese odporen sev, je kolonizacija kratkotrajna (nekaj dni), kar kažejo testiranja na ljudeh in živalskih modelih (20, 21). Ob porušitvi mikrobiote se čas kolonizacije podaljša; kolonizacija z enterobakterijami, odpornimi na karbapeneme, med hospitalizacijo in po njej variira od 43 do 387 dni (22).

Ta nizka in kontrolirana prisotnost patobiontov je povezana s kolonizacijsko rezistenco, eno izmed pomembnih funkcij črevesne mikrobiote. Komenzalni mikroorganizmi v črevesu s številnimi mehanizmi vplivajo na ohranjanje ravnotežja in preprečujejo razrast bakterijam, ki jih vnašamo po oralno-fekalni poti, med drugim tudi patogenom. Kolonizacijska rezistenca temelji na indirektnih in direktnih mehanizmih (19, 23, 24). Indirektni mehanizmi vključujejo vpliv na sluznični imunski sistem in z metabolizmom povezane vplive, direktni mehanizmi pa spreminjanje pH, dostopnost hranil, izločanje bakteriocinov in protimikrobnih snovi ter inhibitorne medbakterijske interakcije prek sekretornih sistemov tipa VI.

Zaradi različnih razlogov, kot so vpliv antibiotikov, ksenobiotikov in zdravil, slabe prehrane, stresa, pridruženih boleznih, se lahko v črevesnem ekosistemu zgodijo spremembe. Struktura in raznolikost črevesne mikrobiote se porušita, s tem pa se zmanjša tudi kolonizacijska rezistenca, saj ni več sevov, ki bi vplivali na črevesni

epitel, da izloča protimikrobne peptide; sevov, ki bi hitro porabljali hranila; sevov, ki bi z bakteriocini direktno uničevali patobionte; sevov, ki bi s svojim metabolizmom vplivali na pH ali metabolizem žolčnih soli, ki so pomembni signali za sporogene patogene. Če se tem razmeram pridružijo še vnetni procesi v črevesu, ti nato vplivajo na povišano lokalno koncentracijo kisika, kar povzroči dodatno zniževanje striktnih anaerobov z večinoma pozitivnimi funkcijami in razmnoževanje fakultativnih anaerobov (enterobakterij in enterokokov) (10). Tretji dejavnik, ki je pomembno povezan z disbiozo, je zmanjšano izdelovanje kratkoverižnih maščobnih kislin (propionat, butirac, acetat), ki so eden od dejavnikov za uravnavanje tesnosti črevesnega epitelijskega. Zaradi povečane propustnosti se lahko namnožene večkratno odporne bakterije hitreje sistemsko razširijo in povzročajo okužbe.

Kako vplivati na mikrobioto, da bi se zmanjšala kolonizacija z odpornimi bakterijami

Vpliv na imunski sistem, vzdrževanje tesnosti epitela in kolonizacijska rezistenca so tri pomembne naloge vsake mikrobiote, ne le črevesne. Izvajanje teh nalog je povezano s pravilno sestavo in številčnostjo, ki je odvisna od posamezne mikrobiote. Vse tri pa so povezane s kolonizacijo večkratno odpornih bakterij ter njihovim možnim sistemskim širjenjem in povzročanjem okužb. Zato so načini, s katerimi ohranjamo ravnotežje mikrobiote ali vplivamo na ponovno vzpostavitev ravnotežja, v zadnjih letih predmet številnih raziskav.

Ker so antibiotiki eden od najpomembnejših dejavnikov, s katerimi porušimo mikrobioto, so v razvoju pristopi, s katerimi bi zmanjšali izpostavljenost črevesnih bakterij antibiotikom. Ti vključujejo razvoj posebnih formulacij aktivnega oglja, ki veže ostanke antibiotikov (DAV131 /25/), ali pa pripravki oralnih betalaktamaz, ki nato v črevesu razgradijo ostanke betalaktamskih antibiotikov (ribaxamase /26/).

Prehrana je dejavnik, ki močno vpliva na mikrobioto. Čeprav tip prehranjevanja ni povezan s prisotnostjo odpornih bakterij ali genov za odpornost, pa je z obojim povezana kakovostna sestava prehrane. Načini prehrane, ki povečujejo raznolikost mikrobiote in vključujejo veliko vlaknin ter malo beljakovin in ogljikovih hidratov, zmanjšujejo obremenitev z odpornimi bakterijami (27).

Za dekolonizacijo z večkratno odpornimi bakterijami se preizkušata predvsem fekalna mikrobna transplantacija (FMT) in probiotiki, manj raziskana možnost je tudi uporaba specifičnih bakteriofagov (19).

Klinične študije uporabe probiotikov in prebiotikov za zmanjševanje kolonizacije z večkratno odpornimi bakterijami trenutno kažejo omejeno učinkovitost (28). Dobre rezultate so v več študijah dosegli z uporabo probiotičnega seva *Lactobacillus rhamnosus* GG za zmanjševanje kolonizacije z VRE; za zmanjševanje kolonizacije s po Gramu negativnimi večkratno odpornimi bakterijami so rezultati z različnimi probiotiki slabši (19, 28). Smernice ESCMID za dekolonizacijo večkratno odpornih bakterij zato trenutno ne priporočajo probiotikov (29). Razlogi za nizko uspešnost probiotikov v študijah so lahko številni (30). Učinkovitost se bo zelo verjetno povečala z boljšim poznavanjem predstavnikov mikrobiote, povezanih z zaščito proti določenemu patogenu (31), in z razvojem specifičnih probiotikov, ki bodo vključevali majhne konzorcije, specifično povezane s kolonizacijsko odpornostjo proti določenemu patogenu, kot je bilo opisano ob primeru štiribakterijskega konzorcija z delovanjem proti VRE (32).

Ko so učinke probiotikov preiskovali v kontrolirani študiji na prostovoljcih, kjer so razen običajnih vzorcev blata pregledovali tudi vzorce, odvzete iz lumna črevesa, in brise sluznice črevesa, so odkrili več zanimivih vidikov (15). Pri skupini prostovoljcev, ki niso jemali antibiotikov, so probiotiki zmanjšali črevesni rezistom, a se je učinek razlikoval med osebami in je bil viden le pri prostovoljcih, pri katerih so probiotični sevi uspešno kolonizirali črevo (permissivni posamezniki). Pri drugi skupini, ki je najprej jemala antibiotik in nato probiotik (z več različnimi sevi), se je rezistom na sluznici povečal in ne zmanjšal. K temu povečanju so najbolj prispevali geni za odpornost proti vankomicinu.

Objavljenih študij ali opisov primerov uporabe FMT v povezavi z večkratno odpornimi bakterijami je relativno malo (33,34), nekaj študij pa trenutno še poteka (35). Narejene so na majhnih kohortah in so heterogene. Uspešnost dekolonizacije variira od 20 do 90 % in je nekoliko slabša za VRE kot za proti karbapenemom odporne enterobakterije (33). Razen dekolonizacije so v kliničnih raziskavah opazili tudi zmanjšano število urinarnih okužb in bakteriemij (33).

ZAKLJUČEK

Vse mikrobiote, predvsem pa najboljše raziskana črevesna mikrobiota, so na različne načine povezane z nosilstvom in širjenjem večkratno odpornih bakterij ter z razvojem okužb, ki jih povzročajo. Vzdrževanje uravnoveženih mikrobiot zato lahko pomembno prispeva k zmanjševanju obremenitve z večkratno odpornimi bakterijami. Prav tako se razvijajo različni pristopi, ki bi z zaščito kolonizacijske rezistence mikrobiote ali pa s ponovnim vzpostavljanjem uravnovežene mikrobiote dosegli dekolonizacijo večkratno odpornih bakterij.

LITERATURA

1. Blanco N, O'Hara LM, Harris AD. Transmission pathways of multidrug-resistant organisms in the hospital setting: a scoping review. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(4):447–56.
2. Chng KR, Li C, Bertrand D, Ng AHQ, et al. Cartography of opportunistic pathogens and antibiotic resistance genes in a tertiary hospital environment. *Nat Med.* 2020;26(6):941–51.
3. Klassert TE, Leistner R, Zubiria-Barrera C, et al. Bacterial colonization dynamics and antibiotic resistance gene dissemination in the hospital environment after first patient occupancy: a longitudinal metagenetic study. *Microbiome.* 2021;9(1):169.
4. Lee K, Raguideau S, Sirén K, et al. Population-level impacts of antibiotic usage on the human gut microbiome. *Nat Commun.* 2023;14(1):1191.
5. Jo JH, Harkins CP, Schwardt NH, Portillo JA, NISC Comparative Sequencing Program, Zimmerman MD, idr. Alterations of human skin microbiome and expansion of antimicrobial resistance after systemic antibiotics. *Sci Transl Med.* 2021;13(625):eabd8077.
6. Li Z, Xia J, Jiang L, et al. Characterization of the human skin resistome and identification of two microbiota cutotypes. *Microbiome.* 2021;9(1):47.
7. Bezabih YM, Bezabih A, Dion M, et al. 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.* 2022;4(3):dlac048.
8. Mody L, Washer LL, Kaye KS, et al. Multidrug-resistant Organisms in Hospitals: What Is on Patient Hands and in Their Rooms? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019;69(11):1837–44.
9. Fishbein SRS, Mahmud B, Dantas G. Antibiotic perturbations to the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(12):772–88.
10. Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol.* 2017;10(1):18–26.
11. Tavella T, Turrone S, Brigadi P, et al. The Human Gut Resistome up to Extreme Longevity. *mSphere.* 2021;6(5):e0069121.
12. Stege PB, Hordijk J, Shetty SA, et al. Impact of long-term dietary habits on the human gut resistome in the Dutch population. *Sci Rep.* 2022;12(1):1892.

-
13. 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*. 2020;9(1):31.
 14. Fredriksen S, de Warle S, van Baarlen P, et al. Resistome expansion in disease-associated human gut microbiomes. *Microbiome*. 2023;11:166.
 15. Montassier E, Valdes-Mas R, Betrad E, et al. Probiotics impact the antibiotic resistance gene reservoir along the human GI tract in a person-specific and antibiotic-dependent manner. *Nat Microbiol*. 2021;6(8):1043–1054.
 16. Mahnic A, Breskvar M, Dzeroski S, et al. 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*. 2020;11:120.
 17. Lindell AE, Zimmermann-Kogadeeva M, Patil KR. Multimodal interactions of drugs, natural compounds and pollutants with the gut microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(7):431–43.
 18. Acton DS, Plat-Sinnige MJT, van Wamel W, et al. Intestinal carriage of *Staphylococcus aureus*: how does its frequency compare with that of nasal carriage and what is its clinical impact? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2009;28(2):115–27.
 19. Wuethrich I, W Pelzer B, Khodamoradi Y, et al. The role of the human gut microbiota in colonization and infection with multidrug-resistant bacteria. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–13.
 20. Le Guern R, Grandjean T, Stabler S, et al. Gut colonisation with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* worsens *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Nat Commun*. 2023;14(1):78.
 21. Kantele A, Kuenzli E, Dunn SJ, et al. Dynamics of intestinal multidrug-resistant bacteria colonisation contracted by visitors to a high-endemic setting: a prospective, daily, real-time sampling study. *Lancet Microbe*. 2021;2(4):e151–8.
 22. Mo Y, Hernandez-Koutoucheva A, Musicha P, et al. Duration of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Carriage in Hospital Patients. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2182–5.
 23. Sorbara MT, Pamer EG. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. *Mucosal Immunol*. 2019;12(1):1–9.
 24. Le Guern R, Stabler S, Gosset P, et al. Colonization resistance against multi-drug-resistant bacteria: a narrative review. *J Hosp Infect*. 2021;118:48–58.
 25. Vehreschild MJGT, Ducher A, Louie T, et al. An open randomized multicentre Phase 2 trial to assess the safety of DAV132 and its efficacy to protect gut microbiota diversity in hospitalized patients treated with fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(4):1155–65.
 26. Kokai-Kun JF, Roberts T, Coughlin O, et al. Use of ribaxamase (SYN-004), a β -lactamase, to prevent *Clostridium difficile* infection in β -lactam-treated patients: a double-blind, phase 2b, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(5):487–96.
 27. Oliver A, Xue Z, Villanueva YT, et al. Association of Diet and Antimicrobial Resistance in Healthy U.S. Adults. *mBio*. 2022;13(3):e0010122.
 28. Newman MA, Arshad M. The Role of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Combating Multidrug-Resistant Organisms. *Clin Ther [Internet]*. 2020;42(9) [cited 2023 Nov 13]. Dostopno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800382/>.
 29. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;25(7):807–17.
 30. Karbalaie M, Keikha M. Probiotics and intestinal decolonization of antibiotic-resistant microorganisms; A reality or fantasy? *Ann Med Surg*. 2022;80:104269.
 31. Panwar RB, Sequeira RP, Clarke TB. Microbiota-mediated protection against antibiotic-resistant pathogens. *Genes Immun*. 2021;22(5–6):255–67.
 32. Kim MH, Kim SY, Son JH, et al. Production of Membrane Vesicles by *Enterococcus faecium* Cultured With or Without Subinhibitory Concentrations of Antibiotics and Their Pathological Effects on Epithelial Cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:295.
 33. Bilsen MP, Lambregts MMC, van Prehn J, et al. Faecal microbiota replacement to eradicate antimicrobial resistant bacteria in the intestinal tract - a systematic review. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022;38(1):15–25.
 34. Macareño-Castro J, Solano-Salazar A, Dong LT, et al. Fecal microbiota transplantation for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *J Infect*. 2022;84(6):749–59.
 35. Merrick B, Sergaki C, Edwards L, et al. Modulation of the Gut Microbiota to Control Antimicrobial Resistance (AMR)-A Narrative Review with a Focus on Faecal Microbiota Transplantation (FMT). *Infect Dis Rep*. 2023;15(3):238–254.

Uroš Glavan,¹ Sergeja Gregorčič,² Branka Pistotnik,² Lea Knez,³ Sabina Ratajc,³
Tatjana Remec,⁴ Ingrid Jaklič,⁴ Mojca Savnik Iskra,⁵ Tanja Stojoska,⁶
Sandra Janežič,^{7,8} Maja Rupnik,^{7,8} Irena Klavs¹

Epidemiološko spremljanje okužb s *Clostridioides difficile* v Sloveniji

Surveillance of Clostridioides difficile infections in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe, povezane z zdravstvom, okužbe, povzročene z bakterijo *Clostridioides difficile*, epidemiološko spremljanje, Slovenija

Izhodišča: Cilj prispevka je predstaviti rezultate slovenskega nacionalnega sistema epidemiološkega spremljanja okužb, povzročenih z bakterijo *Clostridioides (Clostridium) difficile* (ESCDI), za obdobje od leta 2016 do leta 2020 in jih primerjati z referenčnimi podatki za države Evropske unije (EU) in Evropskega gospodarskega prostora (EGP), ki jih objavlja Evropski center za preprečevanje in obvladovanje boleznih (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control* – ECDC).

Metode: ESCDI poteka v skladu s protokolom ECDC. Izvedene so bile opisne analize zbranih podatkov za obdobje 2016–2020.

Rezultati: Podatki so bili zbrani za 652 pacientov z okužbo, povzročeno z bakterijo *Clostridioides difficile* (angl. *Clostridioides difficile infections* – CDI). Med njimi je bilo 490 (75,2 %) z zdravstveno oskrbo povezanih CDI. Skupna ocena incidenčne gostote za obdobje 2016–2020 je bila 2,52 primera CDI na 10.000 bolnišniško oskrbnih dni (razpon vrednosti za posamezne bolnišnice: 0,28–6,28).

Zaključki: Ocenjene incidenčne stopnje so se med sodelujočimi bolnišnicami razlikovale. V nekaterih so bile posamezne ocene incidenčnih stopenj, vključenih v epidemiološko spremljanje, v primerjavi z referenčnimi podatki za države EU in EGP visoke. To nakazuje, da bi bilo potrebno v Sloveniji razširiti v Evropi standardizirano epidemiološko spremljanje CDI na več slovenskih bolnišnic za akutno oskrbo in s tem prispevati k na dokazih temelječemu preprečevanju in obvladovanju CDI.

¹ Nacionalni inštitut za javno zdravje

² Univerzitetni klinični center Ljubljana

³ Univerzitetni klinični center Maribor

⁴ Splošna bolnišnica Novo mesto

⁵ Splošna bolnišnica Brežice

⁶ Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica

⁷ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano

⁸ Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta

Korespondenca: Uroš Glavan, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Zaloška 29, 1000 Ljubljana, Slovenija. E-mail: uros.glavan@nijz.si

ABSTRACT

KEY WORDS: healthcare-associated infections, *Clostridioides difficile* infections, surveillance, Slovenia

Introduction: The objective was to present the results of the Slovenian national surveillance system of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infections (ESCDI) from 2016 to 2020 and to compare them to the reference data for the European Union (EU) and European Economic Area (EEA) countries, published by the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC).

Methods: Surveillance was conducted according to the ECDC protocol. Descriptive analyses were performed for the period from 2016 to 2020.

Results: Data were collected for 652 patients with *Clostridioides difficile* infections (CDI). Among them, 490 (75.2 %) were healthcare-associated CDI cases. The overall incidence density for the period 2016-2020 was 2.52 CDI cases per 10 000 patient-days (inter-hospital range: 0.28-6.28).

Conclusions: The estimated incidence rates varied between the different participating hospitals. In some of the participating hospitals under surveillance they were rather high in comparison to the reference data for hospitals from EU and EEA countries. This indicates how it would be necessary in Slovenia to expand standardized CDI surveillance to more Slovenian acute care hospitals and thereby contribute to evidence-based CDI prevention and control in Slovenia.

IZHODIŠČA

Okužbe, povzročene z bakterijo *Clostridioides (Clostridium) difficile* (angl. *Clostridioides (Clostridium) difficile infections* – CDI), spadajo med pogostejše bolnišnične okužbe (BO) (1). V okviru evropske presečne raziskave okužb, povezanih z zdravstvom, in uporabe protimikrobnih zdravil v bolnišnicah za akutno oskrbo (angl. *point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities*) so bile CDI šesta najpogostejša vrsta okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo (2, 3). V zadnjih desetletjih smo v Sloveniji zaznali tudi hitro naraščanje prijav okužb, povzročenih z bakterijo *C. difficile*, na podlagi prijav nalezljivih bolezni po Zakonu o nalezljivih boleznih (Ur. l. RS št. 33/06). Od leta 1999, ko sta bili dve prijavi letno, je v zadnjih letih število prijav naraslo na več kot 500 letno. Hospitaliziranih je med 60 in 75 % prijavljenih primerov (4–6). Veliko BO lahko preprečimo s programom preprečevanja in obvladovanja BO, tudi CDI. Zato je redno, sistematično epidemiološko spremljanje CDI bistveno orodje za oblikovanje na dokazih temelječe politike in strategije preprečevanja ter obvladovanja CDI (1, 7).

Epidemiološko spremljanje okužb, povzročenih z bakterijo *C. difficile* (ESCDI), poteka v skladu s priporočilom Sveta Evropske unije za vzpostavitev nacionalnih sistemov epidemiološkega spremljanja okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo (Priporočila Sveta Evropske unije o varnosti pacientov, vključno s preprečevanjem in nadzorom okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo, 2009/C 151/01), in odločbo 2119/98/ES Evropskega parlamenta in Sveta. V Sloveniji ESCDI poteka v okviru nacionalne Mreže za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb (MESBO) na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ). Slovenske bolnišnice za akutno oskrbo lahko prostovoljno sodelujejo z zbiranjem podatkov v okviru redne dejav-

nosti epidemiološkega spremljanja bolnišničnih okužb, ki je po Zakonu o nalezljivih boleznih (Ur. l. RS št. 33/06) ter Pravilniku za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb (Ur. l. RS št. 74/99 in Ur. l. RS št. 10/11) obvezno. Je tudi del Državne strategije »eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov (2019–2024) z akcijskim načrtom za leta 2019–2021, ki jo je pripravila nacionalna Komisija za smiselno porabo protimikrobnih zdravil pri Ministrstvu za zdravje v letu 2019, septembra istega leta pa sprejela vlada RS (1, 6, 8, 9).

ESCDI v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo je usklajeno z epidemiološkim spremljanjem CDI v bolnišnicah za akutno oskrbo v drugih državah EU in EGP v okviru Evropske mreže za epidemiološko spremljanje CDI. V skladu s standardnim protokolom (7) ga koordinira ECDC (1).

Poleg epidemiološkega spremljanja CDI po protokolu ECDC v Sloveniji poteka tudi mikrobiološko spremljanje tipov bakterije *C. difficile* (10), dve leti pa je bilo spremljanje prisotnosti spor *C. difficile* vključeno tudi v monitoring hrane v sklopu spremljanja zoonoz (11).

METODE

Med letoma 2016 in 2020 je v ESCDI prostovoljno sodelovalo pet slovenskih bolnišnic za akutno oskrbo: Splošna bolnišnica (SB) Brežice, SB Nova Gorica, SB Novo mesto, Univerzitetni klinični center (UKC) Ljubljana in UKC Maribor. Zbiranje podatkov, ki ga koordinira NIJZ, je bilo skladno s takrat aktualnim protokolom ECDC za spremljanje CDI (verzija 2.2, 2.3 ali 2.4). Podatki, zbrani v skladu z verzijama protokola ECDC 2.2 (12) in 2.3 (13), so združljivi s podatki, zbranimi v skladu z najnovejšo verzijo protokola ECDC (verzija 2.4) (7). Za ta namen sta bila izdelana obrazca za spremljanje ESCDI: (a) obrazec za bolnišnične podatke in (b) obrazec za podatke o primeru/bolniku.

Vse sodelujoče bolnišnice, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (NLZOH) in NIJZ, ki koordinira zbiranje, analizo podatkov ter sodelovanje z ECDC, sestavljajo slovensko mrežo ESCDI. Po vsakem zaključenem koledarskem letu so koordinatorji v sodelujočih bolnišnicah na NIJZ posredovali podatke o pojavnosti CDI, podatke bolnišnic in demografske podatke bolnikov. NIJZ je podatke zbral (za vsako leto posebej), združil, preveril in skupaj s sodelujočimi bolnišnicami pripravil prečiščeno bazo podatkov. Slovenija v sklopu zbiranja podatkov ESCDI sodeluje tudi pri opciji okrepljenega epidemiološkega spremljanja, ki zahteva zbiranje podatkov poglobljene mikrobiološke diagnostike za izolate vsaj prvih 5 zaporedno odkritih primerov CDI v vsaki sodelujoči bolnišnici (7). Poglobljeno mikrobiološko diagnostiko CDI (PCR-ribotipizacijo) je izvedel NLZOH, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za mikrobiološke raziskave. Za namen ocene stanja in objave rezultatov glede opredeljenih ciljev na ravni EU/EGP se v skladu z navodili ECDC enkrat letno pripravi prilagojena nacionalna zbirka podatkov, ki se naloži na strežnik NIJZ za decentralizirano hranjenje podatkov za ECDC (angl. *decentralised data storage*). Do te zbirke podatkov lahko z dovoljenjem NIJZ dostopa ECDC.

ESCDI je v okviru slovenske mreže potekal s prostovoljnim sodelovanjem slovenskih bolnišnic za akutno oskrbo. Osebe v sodelujočih bolnišnicah je za svojo bolnišnico poznalo identiteto vseh bolnikov, vključenih v ESCDI, in je te podatke obravnavalo zaupno. Podatki, posredovani NIJZ, niso vsebovali informacij o identi-

teti posameznih bolnikov. Pred začetkom zbiranja je NIJZ od Komisije za medicinsko etiko Republike Slovenije pri Ministrstvu za zdravje (številka soglasja: 68/04/08) pridobil etično soglasje za zbiranje podatkov v okviru slovenske nacionalne MESBO, ki vključuje sistem ESCDI.

Za vsako sodelujočo slovensko bolnišnico smo ocenili kazalnik pogostosti CDI: gostoto incidence CDI na 10.000 bolniško oskrbnih dni (BOD). Gostoto incidence CDI v bolnišnici smo izračunali po formuli, ki jo prikazuje Slika 1, in sicer za vsako bolnišnico posebej za vsako posamezno leto epidemiološkega spremljanja, za vse vključene bolnišnice skupaj za vsako posamezno leto epidemiološkega spremljanja in za vse vključene bolnišnice skupaj za epidemiološko spremljanje v letih 2016–2017 in 2016–2020. Povprečje za posamezno leto smo izračunali tako, da smo posamezne gostote incidenc CDI v bolnišnici za posamezna leta epidemiološkega spremljanja izračunali posebej, nato pa seštevek posameznih gostot incidenc CDI v bolnišnicah delili s številom vključenih bolnišnic v posameznem letu. Število primerov z zdravstveno oskrbo povezanih CDI smo izračunali tako, da smo od primerov CDI, ki so jih v bolnišnicah prepoznali kot z zdravstveno oskrbo povezane primere, izločili ponovljene primere CDI. Rezultati so tako primerljivi z rezultati EU/EGP, saj jih tudi ECDC v svojem poročilu (2) prikazuje ločeno.

Slika 1. Matematična formula za izračun gostote incidence CDI.

$$\text{Gostota incidence CDI} = \frac{\text{število primerov CDI}}{\text{število bolniško oskrbnih dni}} \times 10.000$$

Primeri z zdravstveno oskrbo povezanih CDI so bili določeni glede na datum in kraj pojava simptomov CDI, skladno s protokolom ECDC (7, 12, 13). Za namen ESCDI je primer z zdravstveno oskrbo povezanih CDI definiran kot tista okužba, pri kateri

- so se simptomi CDI pojavili tretji dan ali pozneje po sprejemu v bolnišnico (dan sprejema je dan 1),

ALI




- so se simptomi CDI pojavili v skupnosti ALI v bolnišnici na dan sprejema (dan 1) ali naslednji dan (dan 2) IN v obdobju štirih tednov po odpustu iz iste bolnišnice ali druge zdravstvene ustanove.

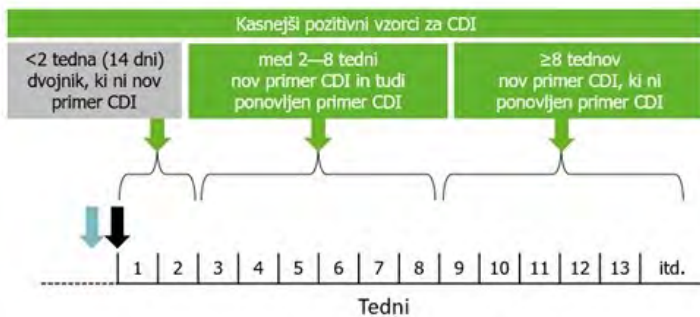
Kadar informacija o datumu pojava simptomov ni bila na voljo, se je kot približek upoštevalo datum prvega pozitivnega vzorca mikrobiološke preiskave na CDI (7, 12, 13).

Ponovljeni primeri CDI pri istem pacientu so bili določeni glede na datum pojava simptomov CDI, skladno s protokolom ECDC (7, 12, 13). Za namen ESCDI je ponovljen primer CDI definiran kot primer s pozitivnim laboratorijskim testom vzorca za CDI, če je od zadnjega pozitivnega vzorca preteklo več kot dva tedna in manj kot osem tednov, kot kaže Slika 2. Ker v klinični praksi ni mogoče razlikovati med ponovnim zagonom CDI z istim sevom in okužbo z drugim sevom se je definicija ponovljenega primera CDI uporabljala za oba primera (7, 12, 13).

Slika 2. Določitev nove epizode CDI kot ponovljenega primera CDI glede na datum prvega pozitivnega vzorca za CDI.

Legenda:

-  Datum pojava simptomov CDI
-  Datum prvega pozitivnega vzorca
-  Kasnejši pozitivni vzorci za CDI

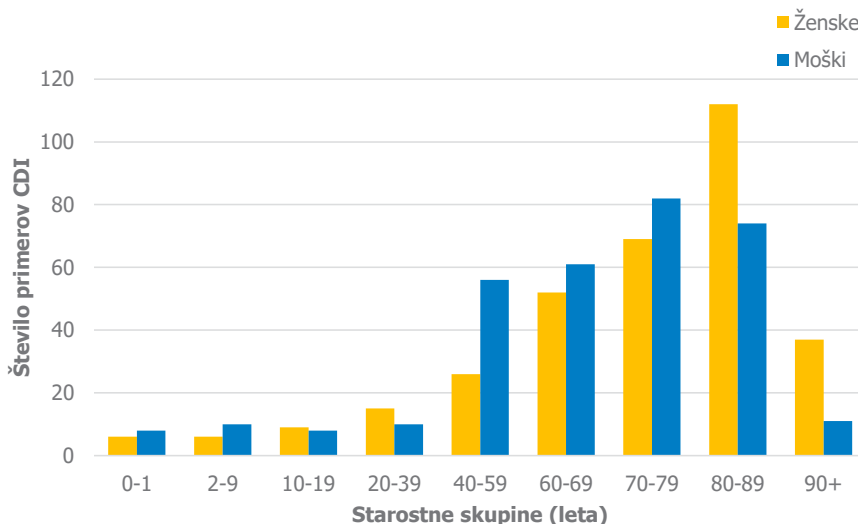


REZULTATI

V nadaljevanju predstavljamo rezultate slovenskega nacionalnega sistema ESCDI za obdobje 2016–2020. V tem času je bilo po podatkih, ki so bili na NIJZ posredovani iz sodelujočih slovenskih bolnišnic za akutno oskrbo, skupno poročanih 652 primerov CDI (za skupno 2.585.637 BOD).

Razporeditev primerov CDI po starosti in spolu kaže, da je število primerov CDI pri moških večje v starostnih skupinah med 40 in 79 let, pri ženskah pa v starostni skupini 80 let in več (Slika 3).

Slika 3. Primeri CDI po starosti in spolu, Slovenija, 2016–2020.



Podatke o gostoti incidence CDI za vse sodelujoče slovenske bolnišnice za akutno oskrbo po posameznih letih in v celotnem obdobju epidemiološkega spremljanja od 2016 do 2020 prikazuje Preglednica 1. Skupaj poročenih 652 primerov CDI za obdobje 2016–2020 ustreza incidenčni stopnji 2,52 primera CDI na 10.000 BOD. Povprečje posameznih gostot incidenc bolnišnic v celotnem obdobju 2016–2020 je bilo višje, in sicer 3,00 primera CDI na 10.000 BOD. Iz teh rezultatov je mogoče sklepati, da so imele bolnišnice, ki so prispevale višje deleže BOD, v povprečju nižjo gostoto incidence CDI.

Pri 490 primerih CDI (75,2 %) so bili poročani podatki za primere z zdravstveno oskrbo povezanih CDI, kar predstavlja 1,90 primera z zdravstveno oskrbo povezanih CDI na 10.000 BOD (Preglednica 1). Pri 90 primerih CDI (13,8 %) so bili poročani podatki za primere CDI, povezane s skupnostjo, ali primere CDI neznane povezave, pri 72 primerih CDI (11,0 %) pa so bili poročani podatki za ponovljene primere CDI.

Preglednica 1. Gostota incidence CDI v sodelujočih slovenskih bolnišnicah po letih, vsi primeri CDI in primeri z zdravstveno oskrbo povezanih CDI, Slovenija, 2016–2020.

Leto	Število sodelujočih bolnišnic*	Z zdravstveno oskrbo povezani primeri CDI				Vsi primeri CDI			
		N	Gostota incidence			N	Gostota incidence		
			Skupaj	Povprečje	Interval		Skupaj	Povprečje	Interval
2016	3	17	2,07	2,49	1,16–3,36	24	2,92	3,37	2,33–4,48
2017	1	52	4,58	4,58	/	67	5,90	5,90	/
2018	2	99	2,13	2,54	1,72–3,36	129	2,77	3,43	2,12–4,73
2019	5	168	1,52	1,67	0,28–3,49	226	2,04	2,27	0,28–4,54
2020	5	154	1,89	2,07	0,73–4,85	206	2,52	2,76	0,97–6,28
2016–2017	4	69	3,52	3,02	1,16–4,58	91	4,65	4,00	2,33–5,90
2016–2020	16	490	1,90	2,24	0,28–4,85	652	2,52	3,00	0,28–6,28

* število sodelujočih bolnišnic v posameznem letu ali v celotnem obdobju (ko obdobje obsega več let, je prikazan seštevek posameznih let epidemiološkega spremljanja)

Za obdobje 2016–2020 je bilo poročenih 6382 preiskav vzorcev blata na *C. difficile* (za skupaj 2.005.754 BOD), od katerih jih je bilo 846 (13,3 %) pozitivnih. Povprečna bolnišnična stopnja testiranja blata na *C. difficile* v tem obdobju je bila 31,82 preiskave vzorcev blata/10.000 BOD. V obdobju 2016–2020 smo podatke poglobljene mikrobiološke diagnostike zbrali za 179 primerov CDI. V vseh teh primerih je bila ugotovljena produkcija toksinov A ali B. Geni za binarni toksin so bili odkriti pri 56 (31,3 %) izolatih. Izbranih 179 sevov, za katere se je izvedla PCR-ribotipizacija, se je razvrstilo v 47 različnih PCR-ribotipov (RT). Najpogostejši so bili: RT027 (27,9 %), RT014/020 (14,5 %), RT001/072 (8,9 %), RT002 (7,3 %) in RT011/049 (5,0 %). Prvih pet najpogostejših PCR-ribotipov je predstavljalo skoraj dve tretjini (63,7 %) vseh PCR-ribotipiziranih izolatov.

RAZPRAVA

V nadaljevanju predstavljamo primerjavo rezultatov slovenskega nacionalnega sistema ESCDI za obdobje od leta 2016 do leta 2020 z referenčnimi podatki za EU/EGP, ki so na voljo v zadnjem objavljenem poročilu ECDC za obdobje 2016–2017 (2). V tem obdobju je 21 držav EU/EGP (podatki Združenega kraljestva so po upravah prikazani ločeno) poročalo o podatkih za 1559 obdobjih epidemiološkega spremljanja iz 1522 bolnišnic, kar je zajemalo 109 milijonov BOD. Razlika med številom obdobjih epidemiološkega spremljanja in številom sodelujočih bolnišnic se pojavi, ker so imele nekatere bolnišnice EU/EGP več obdobjih epidemiološkega spremljanja v posameznem koledarskem letu. Posamezno obdobje epidemiološkega spremljanja traja od najmanj treh mesecev (v letu 2016 je bilo minimalno obdobje še en mesec) do največ 12 mesecev, v katerem posamezna bolnišnica zbira podatke o ESCDI. Podatke za največ obdobjih epidemiološkega spremljanja so prispevale Francija (410), Združeno kraljestvo (368 vse uprave skupaj), Belgija (247) in Madžarska (186) (2, 7).

V Sloveniji je bilo v obdobju 2016–2020 skupaj 69,9 % primerov starejših od 64 let, kar je podobno kot v EU/EGP za obdobje 2016–2017, kjer je bilo takih primerov 72,0 % (2). Med državami EU/EGP je bila v povprečju večina primerov ženskega spola (56,4 %) (2), v Sloveniji pa med vsemi podatki v zastopanosti med spoloma ni razlike (50,9 % žensk) (Slika 3).

V Sloveniji je gostota incidence vseh primerov CDI v obdobju 2016–2020 (skupna incidenca 2,52, povprečje 3,00) nižja od povprečja EU/EGP za obdobje 2016–2017 (skupna incidenca 3,48, povprečje 3,43) (2). Gostota incidence vseh primerov CDI za obdobje 2016–2017 pa je v Sloveniji sicer višja od povprečja EU/EGP. Večjo variabilnost med slovenskimi podatki je mogoče razložiti s številom sodelujočih bolnišnic v posameznih letih in trajanjem obdobja epidemiološkega spremljanja. V letih 2016–2017 so slovenske bolnišnice sodelovale v 4 obdobjih epidemiološkega spremljanja s skupnim trajanjem 15 mesecev, v letih 2016–2020 pa je bilo obdobjih epidemiološkega spremljanja štirikrat več, skupno trajanje obdobjih epidemiološkega spremljanja pa je bilo celo desetkrat večje, skupaj 153 mesecev. Interval gostote incidence CDI med posameznimi slovenskimi bolnišnicami se je v obdobju 2016–2020 gibal med 0,28 in 6,28. Za primerjavo, v EU/EGP so o najvišji nacionalni letni gostoti incidence CDI poročale Litva (7,51 primera/10.000 BOD) in Poljska (7,50 primera/10.000 BOD) (2). Glede na vse sodelujoče bolnišnice v EU/EGP je bil 90. percentil gostote incidence CDI izračunan pri 8,62 (2). Vse slovenske bolnišnice so imele v vseh obdobjih 2016–2020 rezultate gostote incidence CDI nižje od te vrednosti.

V letih 2016–2020 je bilo med vključenimi slovenskimi bolnišnicami 490 (75,2 %) primerov z zdravstveno oskrbo povezanih CDI, gostota incidence pa je bila 1,90 primera/10.000 BOD (Preglednica 1). V primerjavi s povprečjem EU/EGP v letih 2016–2017 je bil v Sloveniji delež z zdravstveno oskrbo povezanih CDI med vsemi CDI večji (75,2 % v primerjavi z 60,9 %), gostota incidence CDI pa je bila še vedno nižja od povprečja EU/EGP (1,90 v primerjavi z 2,12) (2). Med posameznimi slovenskimi bolnišnicami se je gostota incidence z zdravstveno oskrbo povezanih CDI v obdobju 2016–2020 gibala med 0,28 in 4,85. Izračunan 90. percentil EU/EGP za obdobje 2016–2017 je 4,58 (2), kar je presegala ena slovenska bolnišnica, še ena pa je imela enako izračunano vrednost. To nakazuje, da bi bilo potrebno v Sloveniji razširiti v Evropi standardizirano epidemiološko spremljanje CDI na več bolnišnic

za akutno oskrbo in s tem prispevati k na dokazih temelječemu preprečevanju in obvladovanju CDI. Po drugi strani se je skoraj polovica slovenskih bolnišnic po posameznih obdobjih epidemiološkega spremljanja (7/16) uvrščala pod izračunan 25. percentil EU/EGP za obdobje 2016–2017, ki je znašal 1,71 (2). Glede na prijave CDI v Sloveniji je bilo v letih 2016–2020 skupaj hospitaliziranih 2084 prijavljenih primerov. Število hospitaliziranih prijavljenih primerov CDI je iz leta v leto naraščalo in največje število doseglo v letu 2018, ko je bilo prijavljenih 498 takih primerov. V letu 2020 se je število hospitaliziranih prijavljenih primerov CDI zmanjšalo, prijavljenih je bilo 334 takih primerov (4, 5).

Medtem ko je bila povprečna bolnišnična stopnja testiranja blata na *C. difficile* v EU/EGP v letih 2016–2017 kar 96,1 preiskave vzorcev blata/10.000 BOD (2), kar je trikrat več kot v Sloveniji v obdobju 2016–2020, je bila srednja vrednost v EU/EGP dosti nižja, in sicer 38,6 preiskave vzorcev blata/BOD. Iz poročila ECDC (2) je razvidno, da so številne bolnišnice testirale redko, poleg tega pa so v angleškem delu Združenega kraljestva poročali o več kot sedemkrat večji stopnji testiranja kot ostale sodelujoče države EU/EGP: 418 preiskav vzorcev blata/10.000 BOD v angleškem delu Združenega kraljestva ter 58,0 preiskave vzorcev blata/10.000 BOD v ostalih sodelujočih državah EU/EGP (2).

Pri zbiranju podatkov poglobljene mikrobiološke diagnostike je Slovenija ena izmed devet držav EU/EGP, ki so v obdobju 2016–2017 poročale podatke o izvedeni PCR-ribotipizaciji sevov za svoje primere CDI. Od tega so tri države EU/EGP (Belgija, Nizozemska in valižanski del Združenega kraljestva) poročale 80,1 % teh podatkov, ki so na voljo v poročilu ECDC za obdobje 2016–2017, zato je malo verjetno, da so ti podatki reprezentativni za EU/EGP kot celoto (2). V celotnem obdobju spremljanja je bil v Sloveniji najpogostejši PCR-ribotip 027 (PCR-ribotip z znano povečano virulenco) tretji najpogostejši ribotip v EU/EGP v obdobju 2016–2017, bil pa je najpogostejši ribotip tudi v sosednji Madžarski, kjer je predstavljal kar dve tretjini (67,6 %) vseh ribotipiziranih izolatov (2). V EU so bile sicer od leta 2005 narejene štiri velike študije prevalence CDI in razporeditve ribotipov (14–17). Vsi najpogostejši PCR-ribotipi, zaznani v Sloveniji, so tudi v Evropi med najpogostejšimi, PCR-ribotip 027 še vedno prevladuje, vendar je pogost predvsem v državah vzhodne Evrope. V nasprotju z večino evropskih držav je v Sloveniji še zmeraj relativno nizko zastopan RT078, ki ima močan zoonotski potencial in je pogost pri živalih, pri ljudeh pa pri okužbah, pridobljenih v domačem okolju.

ZAKLJUČEK

Prvi rezultati slovenskega nacionalnega sistema epidemiološkega spremljanja CDI so nam dali nekaj vpogleda v pojav CDI v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. Po pričakovanjih so se ocenjene stopnje pojavnosti CDI med sodelujočimi bolnišnicami razlikovale. Ker smo uporabili standardizirano evropsko metodologijo epidemiološkega spremljanja CDI, lahko naše rezultate primerjamo z referenčnimi podatki epidemiološkega spremljanja CDI za države EU/EGP, ki jih je objavil ECDC. Te primerjave kažejo, da je bila pojavnost okužb, povzročenih z bakterijo *C. difficile*, v sodelujočih slovenskih bolnišnicah podobna pogostosti v bolnišnicah drugih držav EU/EGP. Tudi najpogostejši PCR-ribotipi so podobni kot v drugih državah, nekateri pa so v Sloveniji bolj pogosti kot drugje (npr. RT255/258, RT150).

LITERATURA

1. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Bolnišnične okužbe za strokovno javnost. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2022 [cited 2023 Aug 16]. Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/amr-in-bolnisnicne-okuzbe/bolnisnicne-okuzbe-za-strokovno-javnost/>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Clostridioides (Clostridium) difficile* infections. Annual epidemiological report for 2016–2017. Stockholm: ECDC; 2022 [cited 2023 Aug 16]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/clostridioides-clostridium-difficile-infections.pdf>.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities: 2016–2017. Stockholm: ECDC; 2023 [cited 2023 Aug 16]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-long-term-care-facilities-2016-2017.pdf>.
4. Fafangel, M, Sočan M, Frelih T, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2019 in 2020. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2022 [cited 2023 Aug 16]. Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-in-cetrletna-porocila/>.
5. Sočan M, Frelih T, Klavs I, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2018. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2019 [cited 2023 Aug 16]. Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-in-cetrletna-porocila/>.
6. Zakon o nalezljivih boleznih. Uradni list RS, št. 33/06 – uradno prečiščeno besedilo, 49/20 – ZIUZEOP, 142/20, 175/20 – ZIUOPDVE, 15/21 – ZDUOP, 82/21 in 178/21 – odl. US in 125/22.
7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Surveillance of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infections. Surveillance protocol version 2.4. Stockholm: ECDC; 2019 [cited 2023 Aug 16]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/clostridium-difficile-infections-EU-surveillance-protocol-vers2.4.pdf>.
8. Pravilnik za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Uradni list RS, št. 74/99, 92/06 in 10/11.
9. Ministrstvo za zdravje. Državna strategija »eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov (2019–2024) z akcijskim načrtom za obdobje 2019–2021. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2019 [cited 2023 Aug 16]. Dostopno na: <https://www.gov.si/novice/nov-vlada-sprejela-drzavno-strategijo-eno-zdravje-za-obvladovanje-odpornosti-mikrobov-2019-2024-z-akcijskim-nactom-za-obdobje-2019-2021/>.
10. Rupnik M, Sočan M, Kotnik Kevorkijan B, et al. *Clostridium difficile* in okužbe, povezane z zdravstvom, v Sloveniji. Med razgl 2013;52Suppl6:259–264.
11. Tkalec V, Jamnikar-Ciglenecki U, Rupnik M, et al. *Clostridioides difficile* in national food surveillance, Slovenia, 2015 to 2017. Euro Surveill. 2020;25(16).
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European surveillance of *Clostridium difficile* infections Surveillance protocol version 2.2. Stockholm: ECDC; 2015 [cited 2023 Aug 16]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/European-surveillance-clostridium-difficile.v2FINAL.pdf>.
13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European surveillance of *Clostridium difficile* infections Surveillance protocol version 2.3. Stockholm: ECDC; 2017 [cited 2023 Aug 16]. Dostopno na: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/European-surveillance-clostridium-difficile-v2point3-FINAL_PDF3.pdf.
14. Barbut F, Mastrantonio P, Delmée M, et al. Prospective study of *Clostridium difficile* infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. Clin Microbiol Infect. 2007Nov;13(11):1048–57.
15. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377(9759):63–73.
16. Davies KA, Ashwin H, Longshaw CM, et al. Diversity of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in Europe: results from the European, multicentre, prospective, biannual, point prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID), 2012 and 2013. Euro Surveill. 2016;21(29).
17. Viprey VF, Davis GL, Benson AD et al. A point-prevalence study on community and inpatient *Clostridioides difficile* infections (CDI): results from Combatting Bacterial Resistance in Europe CDI (COMBACTE-CDI), July to November 2018. Euro Surveill. 2022;27(26).

***Candida auris*: porajajoči se patogen in ukrepi za preprečevanje prenosa v zdravstvenih ustanovah**

Candida auris: an emerging pathogen and measures to prevent transmission in healthcare settings

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *C. auris*, preprečevanje širjenja, antimikotiki, dekontaminacija okolja, biofilm

Candida auris, nedavno prepoznana kvasovka, se v več značilnostih razlikuje od *Candida* spp., ki so najpogostejši povzročitelji oportunističnih glivnih okužb pri ljudeh. Zlasti pomembna je zato, ker je večina sevov odpornih proti več skupinam antimikotikov, ki se uporabljajo za zdravljenje invazivnih okužb. Sorodna je z nekaterimi drugimi vrstami (npr. *C. hemulloni*) tega rodu, zato jo je v okoljih, ki nimajo novejših identifikacijskih metod, težko prepoznati. Druga pomembna lastnost je, da se hitro širi med ljudmi prek neposrednih in posrednih stikov, prek rok zdravstvenega osebja ali kontaminiranih površin in zdravstvenih pripomočkov. Na ta način se širi znotraj zdravstvenih ustanov, kjer povzroča klonalne izbruhe. Klinične slike pri *C. auris* so podobne kot pri drugih vrstah tega rodu. Prizadene imunsko oslABLJENE bolnike, zlasti starejše s pridruženimi boleznimi in kritično bolne. Obolevnost spremlja visoka smrtnost. Namen prispevka je opisati epidemiološke značilnosti, nova odkritja v zvezi s fiziološkimi značilnostmi, ki jo razlikujejo od drugih vrst *Candida* spp., ter opisati strategije in ukrepe, ki jih v zdravstvenih ustanovah pripočajo za preprečevanje in obvladovanje širjenja *C. auris*.

ABSTRACT

KEY WORDS: *C. auris*, prevention of spread, antifungals, environmental decontamination, biofilm

Candida auris is a recently recognized yeast species that differs in several characteristics from other *Candida* species that are the most common causes of opportunistic fungal infections in humans. It is particularly important because most strains are resistant to several classes of antifungal drugs used to treat invasive infections. It is related to some other species of this genus, particularly the *Candida haemulloni* species complex, and is therefore difficult to identify in environments

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Zaloška 4, 1000 Ljubljana, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
Korespondenca: tadeja.matos@mf.uni-lj.si

where newer identification methods are not available. Another important characteristic is that it can cause clonal outbreaks in healthcare facilities, as it spreads rapidly from person to person through direct and indirect contact, via the hands of healthcare staff or via contaminated surfaces and medical equipment. *C. auris* causes similar clinical features as other species of this genus. It infects immunocompromised patients, especially the elderly with comorbidities and the critically ill. Invasive infection with *C. auris* is associated with a high mortality rate. The aim of this article is to describe the epidemiologic features and new insights into the physiologic characteristics that distinguish it from other *Candida* spp. and to describe the strategies and measures recommended in healthcare settings to prevent and control the spread of *C. auris*.

UVOD

Candida auris, nedavno prepoznana kvasovka, predstavlja grožnjo zaradi široke odpornosti proti antimikotikom ter potenciala, da zlahka kontaminira okolje in povzroča izbruhe v zdravstvenih ustanovah. Sorodna je z nekaterimi drugimi vrstami (*C. hemulloni*, *C. lusitanae* ...) tega rodu, zato jo je v okoljih, ki nimajo novejših identifikacijskih metod, težko prepoznati. Poleg odpornosti na številne antimikotike, ki jo razlikuje od drugih vrst tega rodu, je njena pomembna lastnost tudi to, da se prek neposrednih in posrednih stikov hitro širi med ljudmi, še zlasti to velja znotraj zdravstvenih ustanov, kjer povzroča klonalne izbruhe. Klinične slike pri *C. auris* so podobne kot pri drugih vrstah tega rodu. Izbruhi so povezani z visoko stopnjo umrljivosti, zlasti med starejšimi in imunsko oslabljenimi bolniki, ki bolehalo za drugimi osnovnimi boleznimi, ter kritično bolnimi v enotah za intenzivno zdravljenje. Hitra in natančna identifikacija hospitaliziranih okuženih in/ali koloniziranih bolnikov s *C. auris*, hitro odkrivanje vzorcev občutljivosti in strogo upoštevanje ukrepov za obvladovanje prenosov omogočajo omejitev širjenja in nadzorovanje izbruhov *C. auris* v zdravstvenih ustanovah.

EPIDEMIOLOGIJA / ZNAČILNOSTI

Prvi sev *Candida auris* je bil osamljen iz sluhovoda pacienta na Japonskem leta 2009 (1). V desetletnem obdobju, ki je sledilo, so *C. auris* kot sporadične primere ali kot povzročiteljico izbruhov osamili pri pacientih še v več kot 50 državah po svetu; v štirih letih po prvem opisu so sledili opisi iz Severne Koreje in Indije (2, 3), v naslednjih petih letih pa še iz Afrike, Amerike, Evrope in Oceanije (4–6). O prvem izbruhu so leta 2016 poročali iz Velike Britanije (6). Ena od najbolj nenavadnih značilnosti *C. auris* je njen nedavni, pravzaprav skoraj istočasni pojav petih klonsko različnih kladov na treh celinah. Z metodo sekvenciranja celotnega genoma (angl. *whole genome sequencing*, WGS) so identificirali pet različnih kladov (južnoazijski, klad I; vzhodnoazijski, klad II; afriški, klad III; južnoameriški, klad IV; iranski, klad V), ki se med seboj močno razlikujejo (več kot 200.000 polimorfizmov v celotnem genomu) v zaporedju posameznih nukleotidov (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP), in te spremembe so verjetno nastale sočasno. Po drugi strani izolati znotraj posameznega klada izkazujejo majhno raznolikost in minimalno intraregionalno genetsko raznolikost. Obe ugotovitvi kažeta, da je šlo za skoraj istočasen pojav različnih kladov na geografsko oddaljenih območjih in ne za širjenje enega iz istega vira (7).

Ena od teorij za razlago sočasnega in neodvisnega pojava genetsko različnih

kladov *C. auris* na različnih celinah kot vzrok navaja globalno segrevanje (8). Od izjemno velikega števila opisanih vrst gliv le redke lahko povzročijo bolezen pri ljudeh. Ena od njihovih pomembnih patogenetskih značilnosti je termotoleranca. Več eksperimentalnih študij je pokazalo, da višje okoljske temperature, ki so posledica klimatskih sprememb, lahko vodijo do selekcije bolj termotolerantnih mikroorganizmov, v tem primeru gliv. Casadevall s sodelavci je pokazal, da *C. auris* lahko raste na višjih temperaturah kot večina tesno filogenetsko sorodnih vrst. Maksimalna temperatura rasti je 42 °C (8). Druga posebnost *C. auris* v primerjavi z ostalimi vrstami *Candida* je, da tolerira visoke koncentracije soli, tj. nad 10 % NaCl (wt/vol), pri čemer začne tvoriti oblike, podobne psevdohifam, kar kaže na adaptivni morfološki prehod pod stresnimi pogoji (9).

Glede na omenjene fiziološke značilnosti bi možne ekološke niše *C. auris* lahko bile tudi soline, obalna območja, plaže. Prvi izolat s takšnih območij je bil osamljen leta 2021 na Andamanskih otokih v Indijskem oceanu in pozneje na obalnem območju Kolumbije (10). To ne razloži istočasnega pojava glive v različnih predelih sveta, kar skušajo razložiti s principom »eno zdravje«, ki vključuje žival kot vmesnega gostitelja. Kot možen vmesni gostitelj so bile predlagane ptice, s čimer bi lahko razložili tudi globalno širjenje pred odkritjem *C. auris* v človeku. Vse širša in intenzivnejša uporaba fungicidov v kmetijstvu in živilski industriji pa naj bi prispevala k razvoju odpornosti proti antimikotikom (11). *C. auris* je bila izolirana iz jabolk, predhodno obdelanih s fungicidnimi sredstvi, kar bi lahko bil razlog za nastanek odpornosti in selekcijo odpornih izolatov (12, 13).

ZNAČILNOSTI *C. AURIS* IN IDENTIFIKACIJA

Candida auris je filogenetsko sorodna *C. krusei*, *C. hermulonii*, *C. lusitaniae*. Na gojišču po Sabouraudu raste v obliki gladkih belih kolonij in kot vir ogljika asimilira N-acetilglukozamin, sukcinat in glukonat (14, 15, 16). Z biokemičnimi metodami, kot so VITEK2, API 20C AUX, Phenix YIS, RapID Yeast Plus, je bila *C. auris* običajno napačno identificirana kot *C. haemulonii/duobushaemulonii*, *Candida sake*, *Rhodotorula glutinis* ali druge vrste *Candida* (17, 18).

S posodobljenimi bazami podatkov zdaj tudi ti sistemi omogočajo natančno identifikacijo *C. auris*, vendar so postopki zamudni, saj zahtevajo kulturo in inkubacijo čez noč (17, 18). Hitro in natančno identifikacijo omogočajo masna spektrometrija (angl. *matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight*, MALDI-TOF MS) (Bruker-Daltonics MALDI Biotyper, Nemčija) (18, 19) in molekularne metode. Razviti so tako »in house« kot komercialni PCR-testi, ki imajo več kot 90-odstotno občutljivost in specifičnost. PCR v realnem času se v nekaterih državah uspešno uporablja za presejalno testiranje nadzornih kužnin (20).

Na kromogenem agarju CHROMagar *C. auris* tvori blede rožnate do bele kolonije. Podobno barvo kolonij kažejo tudi *C. glabrata*, *C. haemulonii*, *C. kefyr*, *C. utilis*, *C. guilliermondii*, *C. famata* in *C. conglobata* (18). Poznamo pa tudi CHROMagar™ *Candida* Plus, kjer *C. auris* raste v obliki kremnih kolonij z modrim halojem, ki jo razlikuje od drugih sorodnih vrst (21, 22). Nedavno so odkrili in opisali novo vrsto *Candida khanbhai*, ki na omenjenem gojišču raste podobno kot *C. auris*, kar ogroža uporabo tega gojišča za enostavno presejalno metodo. *C. auris* je termotolerantna, raste do 42 °C. Pri dodatku 0,01-odstotnega cikloheksimida se rast celic zaustavi. V kolonijah raste v obliki ovalnih ali podolgovatih kvasnih

celic, velikosti 2–3 x 2,5–5 µm, ki se lahko pojavljajo posamično, v paru ali skupkih. Pseudohife tvori le v posebnih razmerah (23, 24).

Podobno kot druge vrste rodu *Candida* tudi *C. auris* tvori biofilme. Biofilm je sestavljen predvsem iz kvasnih celic z nekaj ekstracelularnega matriksa, medtem ko biofilm *C. albicans* vsebuje mešanico kvasnih celic, hif in pseudohif (25). Čeprav je na površinah malo hranil, takšni skupki celic v obliki biofilma preživijo, tolerirajo visoke temperature in konvencionalna razkužila. Celice na suhi površini ostanejo žive tudi več tednov (26–29). Santana s sodelavci je nedavno opredelil številne adhezine, ki jih uporablja *C. auris*, in odkril tudi še neopisana adhezina, ki so ju imenovali *Surface Colonization factor* (Scf1) in konzervativni adhezin Iff4109. Sta esencialna pri kolonizaciji neživih površin in sesalčjih gostiteljev. Scf1 je dominanten in specifičen za *C. auris*, njegovo izražanje omogoča adhezijo na neživih in bioloških površinah iz vseh petih kladov *C. auris* (30).

V nasprotju z drugimi znanimi glivnimi adhezini, ki delujejo prek hidrofobnih interakcij, se Scf1 adherira prek kationskih ostankov (27, 30).

TESTIRANJE OBČUTLJIVOSTI IN MEJNE VREDNOSTI

Klinične slike, ki jih povzročajo *C. auris*, se ne razlikujejo od tistih, ki jih povzročajo druge vrste tega rodu. Osamljena je bila iz hemokultur, različnih drugih sterilnih tekočin ter površinskih predelov kože in sluznic. Prizadene imunsko oslABLJENE, kritično bolne, ki se pogosto zdravijo v enotah za intenzivno zdravljenje. Pri približno 10 % koloniziranih bolnikov se razvijejo invazivne okužbe (6, 27, 28).

Smrtnost je visoka in v nekaterih okoljih presega 60 % (6, 26, 31–35). Med možnimi vzroki za tako visoko smrtnost je neprepoznana vrsta ali zapoznala identifikacija in pogosta odpornost proti več skupinam antimikotikov.

Izolati *C. auris* kažejo odpornost, ki je specifična za klad. Večkratno odporni izolati, ki povzročajo invazivne okužbe in izbruhe, večinoma pripadajo kladom I, III in IV, medtem ko izolati, ki sodijo v klad II in klad V, povzročajo predvsem okužbe sluhovoda in so običajno dobro občutljivi za protiglivična zdravila (36–38). Genomske analize in vitro/in vivo študije razvoja odpornosti so pokazale, da izolati klada I in izolati klada IV precej hitro razvijejo odpornost proti flukonazolu in da se ta obdrži kljub odstranitvi antimikotika iz okolja. To kaže na dejstvo, da odpornost ni povezana z lastnostmi, ki vplivajo na njeno preživetje v okolju (39).

Mejne vrednosti občutljivosti za antimikotike niso znane. Center za nadzor in preprečevanje bolezni (angl. *Center for Disease Control and Prevention*, CDC) je predlagal okvirne mejne vrednosti za flukonazol ≥ 32 µg/ml; amfotericin B 2 µg/ml; kaspofungin 2 µg/ml; mikafungin 4 µg/ml; in anidulafungin, 4 µg/ml (15, 40–42).

Skoraj 90 % kliničnih izolatov *C. auris* je po vsem svetu odpornih proti flukonazolu. Občutljivost za druge azole pa močno variira, celo znotraj istega klada (14, 43). Skoraj 4 % izolatov so odporni proti vsem skupinam antimikotikov, azolom, polienom in ehinokandinom. Stopnja odpornosti v različnih državah močno variira (14, 43). V ZDA je skoraj 90 % izolatov odpornih proti flukonazolu, 30 % proti amfotericinu B in približno 5 % proti ehinokandinom (44). Poročila iz drugih držav kažejo na velike razpone odpornosti, kar je odsev razširjenosti različnih kladov na različnih geografskih območjih (44–46).

Metoda izbora je mikrodilucija, po protokolu testiranja, ki jo priporočata CLSI (angl. *Clinical and Laboratory Standard Institute*) in EUCAST (angl. *The European*

Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (40–42, 44). Z drugimi komercialnimi metodami, ki temeljijo na mikrodiluciji (Sensititre®YeastOne, MICRONAUT), so prav tako dosegli primerljive rezultate (26, 47, 48). Relativno malo pa je poročil o drugih hitrih metodah, kot so MALDI TOF in gradient difuzijski test. V zadnjih letih so pojasnili molekularne mehanizme odpornosti proti antimikotikom (49).

STRATEGIJE ZA PREPREČEVANJE PRENOSA *C. AURIS* V ZDRAVSTVENIH USTANOVAH

Razlogov, zakaj *C. auris* povzroči izbruhe invazivnih okužb v zdravstvenih ustanovah, je več. Odporna je proti nekaterim običajnim razkužilom, ki se uporabljajo v zdravstvu, ima veliko sposobnost preživetja na živih in neživih površinah, tvori biofilm in ima veliko prenosljivost s stikom iz okolja na ljudi in med ljudmi. *C. auris* pogosto kolonizira kožo, dihala, sečila in se z neposrednim ter posrednim stikom s površin širi na druge nežive površine in ljudi (14, 6, 45). Zato so CDC in druge mednarodne agencije za zdravje izdale priporočila/smernice, ki so v pomoč pri preprečevanju, obvladovanju in kontroli izbruhov.

HITRO IN NATANČNO ODKRIVANJE BOLNIKOV, KI SO KOLONIZIRANI IN/ALI OKUŽENI S *C. AURIS*

Priporočila poudarjajo, da je treba epidemiološko preiskavo začeti že ob prvem odkritem primeru ter uvesti ukrepe za obvladovanje okužb in varnostne ukrepe za preprečevanje stikov in nadaljnega prenosa (14, 27, 50, 51–54). Zapozneno prepoznavanje okužbe/kolonizacije in zapozneno izvajanje ukrepov obvladovanja okužb povzroči namreč hiter prenos *C. auris* na druge hospitalizirane bolnike, ki si delijo prostor in/ali opremo (6, 27, 50, 55, 56).

Najnovejši razvoj molekularnih diagnostičnih testov omogoča hitro identifikacijo *C. auris* v nekaj urah (15, 57, 58). Razviti so bili stroškovno učinkoviti kvantitativni *real time* PCR-testi za hitro detekcijo živih *C. auris* iz brisov neživih površin ter brisov kože in drugih površin za odkrivanje koloniziranih bolnikov (59–61). O pozitivnem primeru mora biti takoj obveščen tim za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, ki naj nemudoma uvede ukrepe za preprečevanje širjenja (27). Lečeče zdravnike je potrebno opozoriti na pravilno vodenje zdravljenja, če je to potrebno, obvestiti pa je treba tudi mikrobiološki laboratorij, da bi ob morebitnem izbruhu lahko povečal svoje zmogljivosti. Presejalno testiranje sprejetih bolnikov ob večjem tveganju za kolonizacijo je smiselno za tiste bolnike, ki so premeščeni z območij, znano pozitivnih za *C. auris*, in za bolnike, ki imajo v anamnezi predhodno hospitalizacijo v bolnišnici, kjer so imeli okužbo s *C. auris*. Nadzorne kužnine v obliki brisov se jemljejo z območja pazduh, dimelj in drugih relevantnih kužnin (urin, žrelo, rane, katetri). Glede na visoko frekvenco kolonizacije kože in rektuma ter širjenja v okolico je potrebno kolonizirane bolnike izolirati v enoposteljne sobe s pripadajočo kopalnico. Če to ni mogoče, je treba izvesti kohortno izolacijo in jim dodeliti usposobljeno zdravstveno osebje, večše dela z bolniki, ki so kolonizirani oziroma okuženi z večkratno odpornimi mikroorganizmi (14, 33, 50).

HIGIENA ROK IN DRUGI UKREPI ZA PREPREČEVANJE ŠIRJENJA

C. auris ima izjemne lastnosti, ki ji omogočajo preživetje na živih in neživih površinah tudi več tednov. Na površinah oblikuje biofilm. Osamili so jo z različnih okoljskih površin in opreme iz bolniških sobah, kot so stene, tla, vzmetnice, vzglavniki, posteljnina, vozički ob postelji, umivalniki, ročaji vrat, pipe, oprema za enkratno in večkratno uporabo (kisikova maska, merilniki krvnega tlaka) in drugi predmeti (osebni mobilni telefoni, stetoskopi) (14, 33, 19, 51, 56, 62). Izolirali so jo tudi z rok zdravstvenega osebja, ki torej lahko postane vir za nove prenose na bolnike in nove površine. Prenosljivost *C. auris* je velika. Ugotovili so, da lahko pride do nove kolonizacije bolnika že v štirih urah po stiku s koloniziranim bolnikom, do invazivne okužbe pa po 48 urah (6, 45). Zato je pomembno, da se zdravstveni delavci zavedajo teh značilnosti in natančno upoštevajo vse ukrepe za omejevanje širjenja in prenosov. Zelo pomembna je higiena rok. Upoštevanje vseh navodil za pravilno in pogosto razkuževanje rok z razkužili na osnovi alkohola ter dosledna uporaba osebne varovalne opreme sta zlati standard. Nego bolnikov, ki so v kontaktni izolaciji, je najbolje organizirati tako, da jih obravnava čim manj zdravstvenih delavcev, ti pa naj bodo ustrezno usposobljeni in seznanjeni s previdnostnimi ukrepi za obvladovanje in preprečevanje prenosov. Uporaba mask je priporočena za preprečevanje lastne kolonizacije s *C. auris* (51–53, 56, 63–65).

Izolacijske sobe, v katerih so nastanjeni bolniki, morajo biti jasno označene, obiskovalci pa naj imajo omejen vstop ob upoštevanju previdnostnih ukrepov za preprečevanje prenosov in ob dosledni uporabi osebne varovalne opreme. Bolnik naj zapušča izolacijske prostore le v nujnih primerih, za nenujne primere slikovne diagnostike jih uvrstimo na seznam zadnje, prav tako to velja za ostale medicinske postopke ali operacije. S tem režimom se omogoči temeljito čiščenje in razkuževanje prostorov in opreme po opravljenem posegu ali slikovni diagnostiki.

Kolonizirane bolnike je treba spremljati do odpusta iz zdravstvene ustanove ali do takrat, ko postanejo negativni med rednim presejanjem, previdnostne ukrepe za obvladovanje in preprečevanje prenosov pa je potrebno dosledno upoštevati in izvajati, dokler so v zdravstveni ustanovi okuženi in/ali kolonizirani bolniki.

ČIŠČENJE IN RAZKUŽEVANJE OKOLJA IN OPREME

Priporočajo dva- do trikrat dnevno čiščenje in razkuževanje površin v prostorih, kjer se nahajajo bolniki in kolonizirani, s preparati na osnovi klora ali z drugimi sporocidnimi sredstvi (14, 33, 50). Sporocidna sredstva, ki so učinkovita proti *Clostridioides difficile*, so se izkazala za učinkovita pri razkuževanju površin in opreme za večkratno uporabo v prostorih, kjer so nameščeni bolniki in kolonizirani. Dosledno in pogosto čiščenje in razkuževanje se priporočata še zlasti za površine, ki se jih pogosto dotikamo (14, 18, 19, 51). Če je mogoče, uporabljamo samo predmete za enkratno uporabo.

Sredstva, ki jih v zdravstvenih ustanovah pogosto uporabljamo za razkuževanje, klorheksidin in benzalkonijev klorid, kvartarne amonijeve spojine, imajo proti *C. auris* omejeno/zmanjšano aktivnost (66–69).

Izdelki na osnovi klora, kot je natrijev hipoklorit (≥ 1000 delcev na milijon, ppm), so učinkoviti proti planktonskim celicam in pri pH 13,13 proti biofilmu *C.*

auris za dekontaminacijo okolja. Zelo visoke koncentracije (≥ 6000 ppm) učinkujejo dražje na ljudi in so jedke za medicinske/zobozdravstvene pripomočke (68–71). Perocetna kislina pri 2000 ppm in natrijev dikloroizocianurat pri 4000 ppm, klorheksidin glukonat (2 %) v 70-odstotnem izopropanolu in povidon-jod (10 %) so učinkoviti tudi proti planktonskim celicam *C. auris* (68, 71, 72).

Vodikov peroksid (> 1 %) ali uparjen vodikov peroksid, ozon in ultravijolična svetloba podtipa C (UVC) so učinkovita sredstva za dekontaminacijo prostorov in površin opreme za večkratno uporabo. Nedavno so bili kot obetavna protiglivna sredstva, ki zavirajo rast *C. auris* in nastanek biofilma, prepoznani tudi nanodelci srebra (73).

Vir širjenja *C. auris* v zdravstvenih ustanovah lahko postane skupna oprema, zato jo je treba po vsaki uporabi temeljito razkužiti v skladu z navodili proizvajalca in v skladu z njeno združljivostjo z razkužilom. Pripravki glutaraldehida in perocetne kisline so dragi in/ali jedki za nekatere kovine. Uporabljajo se tudi za čiščenje medicinskih/zobozdravstvenih pripomočkov.

Končno čiščenje in razkuževanje prostorov in opreme za večkratno uporabo je obvezno. Uporabljajo se sredstva, ki imajo certificirano protiglavno delovanje. Poleg rednega čiščenja z razkužili, zamegljevanjem s hlapi vodikovega peroksida in/ali ozona priporočajo tudi dodatno razkuževanje z UVC (14, 18, 19, 56). Po opravljenem končnem čiščenju in razkuževanju prostorov je potrebno opraviti mikrobiološko vzorčenje, da preverimo učinkovitost čiščenja okolja in opreme (14, 19, 33, 56).

DEKOLONIZACIJA NA *C. AURIS* POZITIVNIH BOLNIKOV

Kolonizacija bolnikov je lahko zelo dolgotrajna. Nujno je dosledno upoštevanje svežnjev ukrepov za nego katetrov (centralnih, perifernih, urinskih), ki preprečujejo nadaljnje širjenje ali prehod kolonizacije v okužbo. Specifičnih priporočil ali protokolov za dekolonizacijo ni. V nekaterih centrih, ki so se je lotili, je bila le delno učinkovita ali pa se je kolonizacija po krajšem času znova pojavila (6, 14, 64). Uporabljali so pripravke s klorheksidinom samostojno ali v kombinaciji z izopropanolom (74).

ZAKLJUČEK

Candida auris se od ostalih gliv razlikuje po svoji sposobnosti, da na površinah in na bolnišnični opremi lahko preživi tudi več mesecev ter se zelo učinkovito in hitro širi prek stika, značilna je tudi odpornost proti več skupinam antimikotikov. Glede na profil odpornosti so sevi *C. auris*, ki so povzročili izbruhe po vsem svetu, razdeljeni v pet kladov. Nenavaden pojav nove vrste z lastnostmi, ki bolj spominjajo na bakterijo, razlagajo teorije, ki vključujejo globalne podnebne spremembe in široko uporabo fungicidov v kmetijstvu. Zaradi omenjenih lastnosti je bilo opisanih že več izbruhov, ki so se zgodili v zdravstvenih ustanovah po svetu. Povzročča podobne klinične slike kot ostale vrste tega rodu, zlasti pri imunsko oslabljenih bolnikih. Odsotnost mejnih vrednosti za antimikotike za *C. auris* ter njena odpornost proti običajnim razkužilom (kvartarne amonijeve spojine) dodatno prispevata k težjemu obvladovanju okužb v zdravstvenih ustanovah.

Za lažje spopadanje z izzivi, ki jih povzroča gliva *C. auris*, je potrebno dosledno upoštevanje smernic za preprečevanje in obvladovanje izbruhov, kot so ustrezna higiena rok, uporaba vodikovega peroksida, ozona, svetlobe UVC in sporicidnih sredstev za razkuževanje, presejalno testiranje bolnikov že ob prvem potrjenem

primeru, ozaveščanje zdravstvenega osebja, preverjanje učinkovitosti čiščenja prostorov in površin z mikrobiološkim vzorčenjem. Potrebne so nadaljnje klinične raziskave in raziskave na področju patobiologije, ki bi nam pomagale v celoti razumeti virulentne dejavnike in mehanizme odpornosti ter določiti mejne vrednosti za antimikotike.

LITERATURA

1. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*. 2009;53(1):41–4.
2. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3139e42.
3. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, Agarwal K, Prakash A, Singh PK, et al. New clonal strain of *Candida auris*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1670e3.
4. Magobo RE, Corcoran C, Seetharam S, Govender NP. *Candida auris*-associated candidemia, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1250e1.
5. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, et al. Investigation of the first seven reported cases of *Candida auris*, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus in United States, May 2013eAugust 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1234e7.
6. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016;5:35.
7. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016;5:35.
8. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* 2017;64:134e40.
9. Casadevall A, Kontoyiannis DP, Robert V. On the emergence of *Candida auris*: climate change, azoles, swamps, and birds. *mBio* 2019;10.
10. Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog*. 2020;16(10):e1008921. doi: 10.1371/journal.ppat.1008921. PMID: 33091071; PMCID: PMC7581363.
11. Arora P, Singh P, Wang Y, Yadav A, Pawar K, Singh A, Padmavati G, Xu J, Chowdhary A. Environmental Isolation of *Candida auris* from the Coastal Wetlands of Andaman Islands, India. *mBio*. 2021;12(2):e03181-20. doi: 10.1128/mBio.03181-20. PMID: 33727354; PMCID: PMC8092279.
12. Garcia-Bustos V, Cabañero-Navalon MD, Ruiz-Gaitán A, Salavert M, Tormo-Mas MÁ, Pemán J. Climate change, animals, and *Candida auris*: insights into the ecological niche of a new species from a One Health approach. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(7):858-862. doi: 10.1016/j.cmi.2023.03.016. Epub 2023 Mar 18. PMID: 36934871.
13. Yadav A, Jain K, Wang Y, Pawar K, Kaur H, Sharma KK, et al. *Candida auris* on apples: diversity and clinical significance. *mBio*. 2022;13:e0051822.
14. Yadav V, Heitman J. On fruits and fungi: a risk of antifungal usage in food storage and distribution in driving drug resistance in *Candida auris*. *mBio*. 2022;13:e0073922.
15. de Cássia Orlandi Sardi J, Silva DR, Soares Mendes-Giannini MJ, Rosalen PL. *Candida auris*: Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options. *Microb Pathog*. 2018;125:116–121. doi: 10.1016/j.micpath.2018.09.014. Epub 2018 Sep 8. PMID: 30205192.
16. Iguchi S, Itakura Y, Yoshida A, Kamada K, Mizushima R, Arai Y, Uzawa Y, Kikuchi K. *Candida auris*: A pathogen difficult to identify, treat, and eradicate and its characteristics in Japanese strains. *J Infect Chemother*. 2019;25(10):743–749. doi: 10.1016/j.jiac.2019.05.034. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31257156.
17. Ahmad S, Alfouzan W. *Candida auris*: epidemiology, diagnosis, pathogenesis, antifungal susceptibility and infection control measures to combat the spreading of infections in healthcare facilities. *Microorganisms* 2021;9:807.
18. Kenters N, Kiernan M, Chowdhary A, Denning DW, Pemán J, Saris K, et al. Control of *Candida auris* in healthcare institutions: outcome of an International Society for Antimicrobial Chemotherapy expert meeting. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54:400–6.

-
19. Aldejohann AM, Wiese-Posselt M, Gastmeier P, Kurzai O. Expert recommendations for prevention and management of *Candida auris* transmission. *Mycoses*. 2022;65:590–8.
 20. Lockhart SR, Lyman MM, Sexton DJ. Tools for detecting a “Superbug”: updates on *Candida auris* testing. *J Clin Microbiol*. 2022;60:e0080821.
 21. Vatanshenassan M, Boekhout T, Meis JF, Berman J, Chowdhary A, Ben-Ami R, et al. *Candida auris* identification and rapid antifungal susceptibility testing against echinocandins by MALDITOF MS. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:20.
 22. Taori SK, Rhodes J, Khonyongwa K, Szendroi A, Smith M, Borman AM, et al. First experience of implementing *Candida auris* real-time PCR for surveillance in the UK: detection of multiple introductions with two international clades and improved patient outcomes. *J Hosp Infect*. 2022;127:111–20.
 23. Khan ZU, Ahmad S, Al-Sweih N, Joseph L, Alfouzan F, Asadzadeh M. Increasing prevalence, molecular characterization and antifungal drug susceptibility of serial *Candida auris* isolates in Kuwait. *PLoS One*. 2018;13:e0195743.
 24. Borman AM, Fraser M, Johnson EM. CHROMagar™ *Candida* Plus: a novel chromogenic agar that permits the rapid identification of *Candida auris*. *Med Mycol*. 2021;59:253–8.
 25. Mulet Bayona JV, Salvador García C, Tormo Palop N, Valentín Martín A, González Padrón C, Colomina Rodríguez J, et al. Novel chromogenic medium CHROMagar™ *Candida* Plus for detection of *Candida auris* and other *Candida* species from surveillance and environmental samples: a multicenter study. *J Fungi*. 2022;8:281.
 26. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A; *Candida auris* Incident Management Team; Manuel R, Brown CS. *Candida auris*: a Review of the Literature. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 31(1):e00029-17. doi: 10.1128/CMR.00029-17. PMID: 29142078; PMCID: PMC5740969.
 27. Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. *J Intensive Care*. 2018;6:69. doi: 10.1186/s40560-018-0342-4. PMID: 30397481; PMCID: PMC6206635.
 28. Bravo Ruiz G, Lorenz A. What do we know about the biology of the emerging fungal pathogen of humans *Candida auris*? *Microbiol Res*. 2021;242:126621. doi: 10.1016/j.micres.2020.126621. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33096325.
 29. Short B, Brown J, Delaney C, Sherry L, Williams C, Ramage G, Kean R. *Candida auris* exhibits resilient biofilm characteristics in vitro: implications for environmental persistence. *J Hosp Infect*. 2019;103(1):92–96. doi: 10.1016/j.jhin.2019.06.006. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31226270.
 30. Santana DJ, Anku JAE, Zhao G, Zarnowski R, Johnson CJ, Hautau H, Visser ND, Ibrahim AS, Andes D, Nett JE, Singh S, O'Meara TR. A *Candida auris*-specific adhesin, Scf1, governs surface association, colonization, and virulence. *Science*. 2023;381(6665):1461–1467. doi: 10.1126/science.adf8972. Epub 2023 Sep 28. PMID: 37769084.
 31. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016;5:35.
 32. Alfouzan W, Ahmad S, Dhar R, Asadzadeh M, Almerdasi N, Abdo NM, et al. Molecular epidemiology of *Candida auris* outbreak in a major secondary-care hospital in Kuwait. *J Fungi*. 2020;6:307.
 33. Kenters N, Kiernan M, Chowdhary A, Denning DW, Pemán J, Saris K, et al. Control of *Candida auris* in healthcare institutions: outcome of an International Society for Antimicrobial Chemotherapy expert meeting. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54:400–6.
 34. Chen J, Tian S, Han X, Chu Y, Wang Q, Zhou B, Shang H. Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*. *BMC Infect Dis*. 2020;20:827.
 35. Mathur P, Hasan F, Singh PK, Malhotra R, Walia K, Chowdhary A. Five-year profile of candidaemia at an Indian trauma centre: high rates of *Candida auris* blood stream infections. *Mycoses*. 2018;61:674–80.
 36. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by wholegenome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;64:134–40.
 37. Chow NA, Muñoz JF, Gade L, Berkow EL, Li X, Welsh RM, et al. Tracing the evolutionary history and global expansion of *Candida auris* using population genomic analyses. *mBio*. 2020;11:e03364–19.
-

-
38. Muñoz JF, Welsh RM, Shea T, Batra D, Gade L, Howard D, et al. Clade-specific chromosomal rearrangements and loss of subtelomeric adhesins in *Candida auris*. *Genetics*. 2021;218:iyab029.
 39. Burrack LS, Todd RT, Soisangwan N, Wiederhold NP, Selmecki A. Genomic diversity across *Candida auris* clinical isolates shapes rapid development of antifungal resistance in vitro and in vivo. *mBio*. 2022;13:e0084222.
 40. Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, Kordalewska M, Kumar A, Sarma S, et al. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009–17) in India: role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:891–9.
 41. Centers for Disease Control and Prevention. Antifungal susceptibility testing and interpretation; 2020. [cited 2022 Sep 13]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html>.
 42. Arendrup MC, Prakash A, Meletiadis J, Sharma C, Chowdhary A. Comparison of EUCAST and CLSI reference microdilution MICs of eight antifungal compounds for *Candida auris* and associated tentative epidemiological cutoff values. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e00485.
 43. Garcia-Bustos V, Cabanero-Navalon MD, Ruiz-Saurí A, RuizGaitán AC, Salavert M, Tormo MÁ, et al. What do we know about *Candida auris*? State of the art, knowledge gaps, and future directions. *Microorganisms*. 2021;9:2177.
 44. Kilburn S, Innes G, Quinn M, Southwick K, Ostrowsky B, Greenko JA, et al. Antifungal resistance trends of *Candida auris* clinical isolates in New York and New Jersey from 2016 to 2020. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66:e0224221.
 45. Yadav A, Singh A, Wang Y, Hi van Haren M, Singh A, de Groot T, et al. Colonisation and transmission dynamics of *Candida auris* among chronic respiratory diseases patients hospitalised in a Chest Hospital, Delhi, India: a comparative analysis of whole genome sequencing and microsatellite typing. *J Fungi* 2021;7:81.
 46. Maphanga TG, Naicker SD, Kwenda S, Muñoz JF, van Schalkwyk E, Wadula J, et al. In-vitro antifungal resistance of *Candida auris* isolates from bloodstream infections. *South Africa Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65:e0051.
 47. Asadzadeh M, Mokaddas E, Ahmad S, Abdullah AA, de Groot T, Meis JF, et al. Molecular characterisation of *Candida auris* isolates from immunocompromised patients in a tertiary-care hospital in Kuwait reveals a novel mutation in FKS1 conferring reduced susceptibility to echinocandins. *Mycoses*. 2022;65:331–43.
 48. Ruiz-Gaitán AC, Cantón E, Fernández-Rivero ME, Ramírez P, Pemán J. Outbreak of *Candida auris* in Spain: a comparison of antifungal activity by three methods with published data. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53:541–6.
 49. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Abbasi AF, Prakash S, Mangat J, Hosein Z, Haider N, Chan J. *Candida auris*: An Overview of the Emerging Drug-Resistant Fungal Infection. *Infect Chemother*. 2022;54(2):236–246. doi: 10.3947/ic.2022.0008. PMID: 35794716; PMCID: PMC9259907.
 50. Aldejohann AM, Wiese-Posselt M, Gastmeier P, Kurzai O. Expert recommendations for prevention and management of *Candida auris* transmission. *Mycoses*. 2022;65:590–8.
 51. Centers for Disease Control and Prevention. Infection prevention and control for *Candida auris*; 2018 [cited 2022 Sep 25]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html>.
 52. European Centre for Disease Prevention and Control. *Candida auris* in healthcare settings—Europe—First update-23 April 2018. Stockholm, ECDC; 2018 [cited 2022 Sep 25]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Candidaauris-European-Union-countries.pdf>.
 53. Public Health England. *Candida auris*: laboratory investigation, management and infection prevention and control. Guidance for the laboratory investigation, management and infection prevention and control for cases of *Candida auris* (*C. auris*); 2016 [cited 2022 Sep 25]. Dostopno na: <https://www.gov.uk/government/publications/candida-auris-laboratory-investigation-management-and-infection-prevention-and-control>.
 54. Pan-American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological alert: *Candida auris* outbreaks in health care services in the context of the COVID-19 pandemic – 6 February 2021 [cited 2022 Sep 25]. Dostopno na: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-candida-auris-outbreaks-health-care-services-context-covid-19>.
 55. Ruiz-Gaitán A, Moret AM, Tacias-Pitarch M, Alexandre-López AI, Martínez-Morel H, Calabuig E, et al. An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonisation and candidaemia in a tertiary care European hospital. *Mycoses*. 2018;61:498–505.

-
56. Karmarkar EN, O'Donnell K, Prestel C, Forsberg K, Gade L, Jain S, et al. Rapid assessment and containment of *Candida auris* transmission in postacute care settings-Orange County, California, 2019. *Ann Intern Med.* 2021;174:1554-62.
 57. Arastehfar A, Fang W, Daneshnia F, S Al-Hatmi AM, Liao W, Pan W, et al. Novel multiplex real-time quantitative PCR detecting system approach for direct detection of *Candida auris* and its relatives in spiked serum samples. *Future Microbiol.* 2019;14:33-45.
 58. Keighley C, Garnham K, Harch SAJ, Robertson M, Chaw K, Teng JC, et al. *Candida auris*: diagnostic challenges and emerging opportunities for the clinical microbiology laboratory. *Curr Fungal Infect Rep.* 2021;15:116-26.
 59. Freitas BL, Leach L, Chaturvedi V, Chaturvedi S. Reverse transcription-quantitative real-time PCR (RT-qPCR) assay for the rapid enumeration of live *Candida auris* cells from the health care environment. *J Clin Microbiol.* 2022;60:e0077921.
 60. Kordalewska M, Perlin DS. Detection and identification of *Candida auris* from clinical skin swabs. *Methods Mol Biol.* 2022;2542:245-56.
 61. Crawford LC, Kidd SE, Anninos TM, Turra M, Weldhagen GF. *Candida auris* PCR for high-throughput infection control screening. *Med Mycol.* 2022;60:myac057.
 62. Rossow J, Ostrowsky B, Adams E, Greenko J, McDonald R, Vallabhaneni S, et al. Factors associated with *Candida auris* colonization and transmission in skilled nursing facilities Current Fungal Infection Reports. (2023)17:36-48 47 Vol.:(0123456789) 1 3 with ventilator Units, New York, 2016-2018. *Clin Infect Dis.* 2021;72:e753-60.
 63. Kean R, Sherry L, Townsend E, McKlound E, Short B, Akinbobola A, et al. Surface disinfection challenges for *Candida auris*: an in-vitro study. *J Hosp Infect.* 2018;98:433-6.
 64. Biswal M, Rudramurthy SM, Jain N, Shamanth AS, Sharma D, Jain K, et al. Controlling a possible outbreak of *Candida auris* infection: lessons learnt from multiple interventions. *J Hosp Infect.* 2017;97:363-70.
 65. Decker BK, Clancy CJ. Lanyards as source of a *Candida auris* outbreak: as you investigate the environment, do not overlook hand hygiene. *Crit Care Med.* 2021;49:714-6.
 66. Ku TSN, Walraven CJ, Lee SA. *Candida auris*: disinfectants and implications for infection control. *Front Microbiol.* 2018;9:726.
 67. Rutala WA, Kanamori H, Gergen MF, Sickbert-Bennett EE, Weber DJ. Susceptibility of *Candida auris* and *Candida albicans* to 21 germicides used in healthcare facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40:380-2.
 68. Kumar JA, Cadnum JL, Jencson AL, Donskey CJ. Are reduced concentrations of chlorine-based disinfectants effective against *Candida auris*? *Am J Infect Control.* 2020; 48:448-50.
 69. Bandara HMHN, Samaranyake LP. Emerging strategies for environmental decontamination of nosocomial fungal pathogen *Candida auris*. *J Med Microbiol.* 2022;71:001548.
 70. Biswal M, Rudramurthy SM, Jain N, Shamanth AS, Sharma D, Jain K, et al. Controlling a possible outbreak of *Candida auris* infection: lessons learnt from multiple interventions. *J Hosp Infect.* 2017;97:363-70.
 71. Ledwoch K, Maillard JY. *Candida auris* dry surface biofilm (DSB) for disinfectant efficacy testing. *Materials.* 2018;12:18.
 72. Kean R, Sherry L, Townsend E, McKlound E, Short B, Akinbobola A, et al. Surface disinfection challenges for *Candida auris*: an in-vitro study. *J Hosp Infect.* 2018;98:433-6.
 73. AlJindan R, AlEraky DM. Silver nanoparticles: a promising antifungal agent against the growth and biofilm formation of the emergent *Candida auris*. *J Fungi.* 2022;8:744.
 74. Johnson CJ, Eix EF, Lam BC, Wartman KM, Meudt JJ, Shanmuganayagam D, Nett JE. Augmenting the activity of chlorhexidine for decolonization of *Candida auris* from porcine skin. *J Fungi.* 2021;7:804.

Dekolonizacija bolnikov, ki so nosilci večkratno odpornih bakterij

Decolonization of patients colonized with multidrug resistant bacteria

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: dekolonizacija, večkratno odporne bakterije, MRSA, VRE, ESBL, CR, CP

Okužbe, povezane z zdravstveno oskrbo (OPZ), v sodobni medicini predstavljajo vse večji izziv pri obravnavi bolnikov. Predhodna kolonizacija bolnikov z večkratno odpornimi bakterijami (VOB), proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureus* (MRSA), proti vankomicinu odpornimi enterokoki (VRE) in po Gramu negativnimi bakterijami, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra (ESBL), so odporne proti karbapenemom (CR) in/ali izločajo karbapenemaze (CP), je povezana z večjo verjetnostjo resnih, tudi življenje ogrožajočih okužb zlasti pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje v enotah intenzivnega zdravljenja (EIN) in/ali kirurške posege. Vloga dekolonizacije, ki je vključena tako v vertikalne kot horizontalne strategije preprečevanja OPZ v sodobni medicini, je pomembna, saj z njo v obdobju povečevanja odpornosti bakterij proti antibiotikom potencialno lahko vplivamo na pojavnost endogenih in eksogenih okužb, zato njena uporaba koristi tako koloniziranim kot ostalim bolnikom. Dekolonizacija je učinkovito orodje za zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti ob okužbah z MRSA. Pri VRE in po Gramu negativnih VOB je učinkovitost omejena, predvsem zaradi dejstva, da te bakterije primarno naseljujejo prebavila, kjer v praksi dekolonizacije ne moremo izvesti. V prispevku predstavljamo zadnja strokovna spoznanja in priporočila mednarodnih združenj za infektologijo in mikrobiologijo na področju dekolonizacije VOB.

ABSTRACT

KEY WORDS: decolonization, multidrug resistant microorganisms, MRSA, VRE, ESBL, CR, CP

Healthcare Associated Infections (HAIs) in modern medicine pose an increasing challenge in the management of patients. Previous colonisation of patients with

-
- 1 Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana
 - 2 Enota za preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
 - 3 Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Gregorčičeva 5, 3000 Celje
Korespondenca: tatjana.mrvic@kclj.si

multidrug-resistant bacteria (MDRB) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE) and gram-negative bacteria producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBL), are resistant to carbapenems (CR) and/or produce carbapenemase (CP) is associated with an increased likelihood of serious, including life-threatening infections, particularly in patients requiring intensive care treatment and/or surgical interventions. The role of decolonization, which is included in both vertical and horizontal HAIs prevention strategies in modern medicine, is important because it can potentially reduce the occurrence of endogenous and exogenous infections during the period of increasing bacterial resistance to antibiotics and both colonized and other patients can benefit from it. Decolonization is an effective tool for reducing morbidity and mortality from MRSA infections. With VRE and gram-negative MDRB, this efficacy is limited, mainly due to the fact that these bacteria primarily inhabit the gastrointestinal tract, where decolonization cannot be carried out in practice. In this paper we present the latest expert findings and recommendations of international associations for infectology and microbiology in the field of decolonization of MDRB.

UVOD

Okužbe, povezane z zdravstvom (OPZ), predvsem okužbe krvi v povezavi z osrednjimi žilnimi katetri, okužbe sečil v povezavi z urinskimi katetri, pljučnice v povezavi z umetnim predihavanjem in okužbe kirurške rane so v današnjem zdravstvu resen izziv. Veliko teh okužb povzročajo večkratno odporne bakterije (VOB): proti metilinu odporen *Staphylococcus aureus* (angl. *Meticilin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), proti vankomicinu odporni enterokoki (angl. *Vancomycin resistant enterococci*, VRE), po Gramu negativne bakterije, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra (angl. *Extended spectrum beta lactamases*, ESBL), ki so odporne proti karbapenemu (angl. *Carbapenem resistant*, CR) ali izločajo karbapenemaze (angl. *Carbapenem producing*, CP). Število bolnikov, ki so kolonizirani ali okuženi z eno ali celo več takimi bakterijami, skokovito narašča.

Strategije za preprečevanje širjenja OPZ lahko razdelimo v dve kategoriji:

1. Široko zastavljeni programi, s katerimi skušamo zmanjšati deleže vseh okužb, ki jih povzročajo vsi patogeni (horizontalna strategija).
2. Ozko usmerjeni programi, ki se osredotočajo na posamezen patogen ali eno anatomsko mesto (vertikalna strategija) (1).

Obe strategiji vključujeta tudi segment dekolonizacije, ki je lahko glede na vrsto patogena univerzalna ali selektivna. Za preprečevanje širjenja VOB v večini držav uporabljamo vertikalno strategijo, ki vključuje aktivno iskanje VOB pri pacientih in nato posledično izolacijo ter dekolonizacijo. Ta strategija je draga, njeni učinki pa praviloma kratkotrajni v nasprotju s horizontalno strategijo, ki je bolj uporabna in stroškovno učinkovita. Horizontalna strategija vključuje higieno rok, univerzalno dekolonizacijo, selektivno dekontaminacijo črevesa, ukrepe za smotrno rabo antibiotikov in čiščenje/razkuževanje okolja.

RAZPRAVA

Namen dekolonizacije je zmanjšati ali odstraniti bakterijsko breme v/na telesu. Njena vloga v sodobni medicini je pomembna, saj z njo v obdobju povečevanja odpornosti bakterij proti antibiotikom preprečujemo OPZ, potencialno lahko vpli-

vamo na pojavnost endogenih in eksogenih okužb, njena uporaba pa koristi tako koloniziranim kot ostalim bolnikom.

Dekolonizacija je učinkovito orodje za zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti ob okužbah z MRSA. Pri VRE in po Gramu negativnih (GN) VOB je učinkovitost omejena, predvsem zaradi dejstva, da te bakterije primarno naseljujejo prebavila, kjer v praksi dekolonizacije ne moremo izvesti. Na fenotip bolnikov, koloniziranih z VOB, vplivajo številni dejavniki: vrsta bakterije in občutljivost za antibiotik, lastnosti gostitelja, trajanje izpostavljenosti in vrsta antibiotičnega zdravljenja ter obseg stikov z zdravstvenim sistemom (2–7).

Pri odločitvi o dekolonizaciji pri bolnikih, ki so nosilci VOB, si moramo odgovoriti na naslednja vprašanja:

1. Zakaj izvesti dekolonizacijo?
2. Za katere vrste VOB obstajajo mednarodno priznani in učinkoviti postopki/protokoli za kolonizacijo?
3. Pri katerih bolnikih, ki so nosilci VOB, bomo dekolonizacijo izvajali?
4. Kateri bolniki, ki so nosilci VOB, so primerni za izvedbo dekolonizacije?
5. Kako bomo dekolonizacijo izvedli?

Mednarodno priznani protokoli za dekolonizacijo obstajajo le za bolnike nosilce MRSA, pa še tu je uspešnost eradikacije bakterije pogosto časovno omejena in traja le nekaj mesecev. Pri vseh ostalih VOB na žalost še vedno nimamo enotnih protokolov. V literaturi sicer najdemo veliko primerov in serij primerov, vendar so bile vključene skupine bolnikov zelo heterogene, z različnimi boleznimi, različnimi protokoli in različnim uspehom.

MRSA

Za meticilin občutljiv *Staphylococcus aureus* (angl. *Meticilin sensitive Staphyococcus aureus*, MSSA) in MRSA sta pomembna povzročitelja okužb krvi, kosti in mehkih tkiv, pridobljenih tako v domačem okolju kot v zdravstvenih ustanovah. Epidemiologija na področju nosilstva MRSA se je v zadnjih letih izrazito spremenila. V preteklosti smo imeli opravka s t. i. bolnišničnimi sevi (angl. *hospital acquired*, HA) MRSA, ki so odporni proti številnim antibiotikom. S HA-MRSA so se kolonizirali predvsem starejši bolniki s kroničnimi boleznimi (sladkorna bolezen, končna ledvična bolezen), ki so bili pogosto zdravljeni v bolnišnicah, ki so prejeli več antibiotikov, imeli različne katetre ali kronične rane. V zadnjih desetih letih vse bolj prevladuje MRSA, pridobljena v domačem okolju (angl. *community acquired*, CA), ki je odporna proti meticilinu, večinoma pa občutljiva za druge skupine antibiotikov. Bolniki, nosilci CA-MRSA, imajo velikokrat kronične kožne bolezni (atopijski dermatitis, luskavica), pogosto so to majhni otroci ali mlajše zdrave osebe, ki se ukvarjajo z različnimi, predvsem kontaktnimi športi (košarka, nogomet, boks, judo ipd.). Sistemski pregled povezave med kolonizacijo in posledično okužbo, ki je vključil 10 opazovalnih raziskav in 1170 bolnikov, je pokazal, da je bila pri bolnikih, ki so bili kolonizirani, verjetnost okužbe kar štirikrat večja (8). MRSA se pri bolnikih pojavlja na različnih anatomskih mestih (nos, žrelo, koža, črevo), od mesta kolonizacije pa je odvisen tudi pristop oz. učinkovitost postopka dekolonizacije. Prav tako je pristop k dekolonizaciji odvisen od incidence MRSA. V državah z nizko incidenco (npr. skandinavske države) se izvaja dekolonizacija pri vseh bolnikih, ki so kolonizirani, v ostalih državah (tudi Sloveniji) pa se dekolonizacija večinoma omejuje na kolonizirane

bolnike, ki imajo dokazane ponavljajoče se okužbe z MRSA, in na bolnike, ki imajo predvidene operativne posege, pri katerih je velika nevarnost okužbe z MRSA (npr. ortopedski posegi – vstavitve vsadkov, kardiokirurški posegi, bolniki, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje). Dekoloniziramo tudi zdravstvene delavce nosilce MRSA. V literaturi najdemo podatke o uporabi različnih topičnih ali sistemskih antibiotikov (mupirocin, vankomicin, bacitracin, neomicin, rifampicin, trimetoprim sulfametoksazol), razkužil (klorheksidin diglukonat, povidon-jod, heksaklorofan, triklosan) in naravnih substanc (olje čajevca, probiotiki, med) za dekolonizacijo (9). Pri uporabi vseh so opisani neželeni učinki, tudi podatki o uspešnosti in trajanju dekolonizacije so zelo heterogeni (9). Objavljeni podatki kažejo, da je kratkotrajna eradikacija večinoma uspešna, vendar se večina bolnikov pozneje rekolonizira z istim sevom MRSA (10). Večina protokolov opisuje trajanje uspešnosti dekolonizacije do 90 dni (11). V letu 2021 sta združenji s področja preprečevanja OPZ (angl. *Joint Healthcare Infection Society, HIS, in Infection Prevention Society, IPS*) objavili zadnje smernice za preprečevanje in nadzor MRSA v zdravstvenih ustanovah, ki vključujejo tudi dekolonizacijo bolnikov, koloniziranih z MRSA (12). V smernicah se za dekolonizacijo priporoča uporaba kombinacije losjona za umivanje, ki vsebuje klorheksidin v koncentraciji 4 %, zato je pri uporabi obvezno izpiranje, ali v koncentraciji 2 %, pri kateri izpiranje kože ni potrebno. Zaradi možnih sistemskih učinkov (pri novorojenčkih) ali alergije je alternativa za umivanje uporaba octenidin dihidroklorida. Za nazalno aplikacijo se priporoča uporaba mazila mupirocin. Strokovnjaki svetujejo spremljanje odpornosti bakterije proti klorheksidinu in mupirocinu. Sistemska dekolonizacija z antibiotiki je odsvetovana, ker je njena učinkovitost primerljiva s ponovljeno lokalno dekolonizacijo (12).

VRE

Enterokoki so bakterije, ki so del normalne črevesne flore. Kolonizacija z VRE predstavlja velik izziv v bolnišničnem okolju, saj se bakterije ob pomanjkljivem higienem režimu (higiena rok, čiščenje/razkuževanje površin, predmetov) zelo hitro širijo med bolniki. Uporaba antibiotikov za dekolonizacijo bolnikov nosilcev VRE sama po sebi lahko povzroči dodatno odpornost bakterij, bolniki jih slabo prenašajo, lahko se pojavi mikrobiotna disbioza. V literaturi zasledimo opise bolnikov, pri katerih so, z namenom dekolonizacije, uporabljali različne substance (oralni bacitracin, novobiocin, ramplanin). Poročila o uspešnosti metode so skopa in precej heterogena (17–100 %), večinoma iz opazovalnih raziskav majhnega števila dekolonizacij bolnikov nosilcev VRE (13, 14). V literaturi najdemo tudi raziskave o uspešni uporabi določenih probiotikov (*Barnesiella spp.*, *Lactobacillus rhamnosus* GG), ki lahko s spremembo črevesnega mikrobioma vplivajo na inhibicijo rasti ali celo eliminacijo VRE iz črevesa (15, 16). Ena večjih analiz raziskav na področju uporabe pre- in probiotikov za dekolonizacijo VOB, med drugim tudi VRE, iz leta 2020 pa je pokazala zelo nasprotujoče si rezultate o njihovi uspešnosti (17). V zadnjih letih se raziskave za eradikacijo VRE in tudi drugih VOB iz črevesa usmerjajo v fekalno transplantacijo (FT). Metoda je že uveljavljena v primerih hujših okužb s *Clostridioides difficile*. Na področju dekolonizacije nosilcev VRE so objavljene večinoma serije primerov z različnimi rezultati. So pa npr. v Franciji z omenjeno metodo uspešno zajezili bolnišnični izbruh VRE v letu 2017 (18). Metoda FT se v praksi uporablja za dekolonizacijo nosilcev VOB v črevesju pri prejemnikih solidnih

organov in bolnikov s hematološkimi malignimi boleznimi že od leta 2014. Podatki o uspešnosti te metode pri dekolonizaciji različnih VOB iz črevesa pa so še vedno omejeni zaradi velike heterogenosti postopkov, izbire bolnikov in dolgotrajnega uspeha dekolonizacije (19).

PO GRAMU NEGATIVNE VEČKRATNO ODPORNE BAKTERIJE (ESBL, CR, CP)

V to skupino uvrščamo po Gramu negativne bakterije, ki so odporne proti tretji generaciji cefalosporinov in/ali proti karbapenemom. Klinično najpomembnejše so enterobakterije (predvsem *Klebsiella* spp.), *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeruginosa*. Številne raziskave v preteklosti so pokazale, da kolonizacija bolnikov z GN-VOB poveča nevarnost za okužbo (20–30). Prospektivna opazovalna raziskava 497 hematoloških bolnikov je pokazala, da je predhodna kolonizacija z enterobakterijami, ki izločajo ESBL (ESBL-E), najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek okužb krvi, povzročenih z ESBL-E (20). Predhodna kolonizacija bolnikov z GN-VOB prav tako poveča nevarnost različnih okužb pri bolnikih po presaditvi, tistih, ki so zdravljeni v EIN, in tistih, ki potrebujejo velike abdominalne operacije (22–30). Največ izkušenj z dekolonizacijo bolnikov nosilcev GN-VOB je zbranih za selektivno dekontaminacijo prebavil (angl. *selective digestive decontamination*, SDD) pri bolnikih, zdravljenih v EIT, vendar so si rezultati raziskav nasprotujoči (31–36). SDD se uporablja že od osemdesetih let 20. stoletja za zdravljenje ali preprečevanje bolnišničnih okužb, predvsem pljučnice in bakteriemije, pri kritično bolnih (35). S tem postopkom se odstrani aerobne po Gramu negativne bakterije in *Candida* spp. brez vpliva na anaerobno črevesno floro. Uporabljajo se antibiotiki in antimikotiki, ki se ne absorbirajo iz prebavil, v obliki paste ali suspenzije (tobramicin, polimiksin, kolistin, amfotericin), skupaj s kratkotrajno 4-dnevno parenteralno aplikacijo cefotaksima (36). Zaradi nasprotujočih si podatkov o učinkovitosti metode, zapletenosti postopka in dodatnega vpliva na razvoj odpornosti bakterij se SDD v večini držav ne izvaja. V letu 2019 je skupina strokovnjakov Evropskega združenja za klinično mikrobiologijo in infektologijo (angl. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, ESCMID), skupaj z Evropskim odborom za nadzor okužb (angl. *European Committee on Infection Control*, EUCIC), objavila smernice za dekolonizacijo bolnikov nosilcev GN-VOB (37). Iz podatkov, dostopnih v literaturi, izhaja, da ta skupina ne priporoča rutinske dekolonizacije bolnikov, ki so nosilci ESBL ali CR-enterobakterij (CRE). Dokazi za ukrepanje pri bolnikih nosilcih GN-VOB ali proti njemu so trenutno nezadostni. Na podlagi omejenih dokazov za povečano tveganje za CRE-okužbe pri imunsko oslabeledih bolnikih, ki so nosilci CRE, skupina predlaga oblikovanje visoko kakovostnih prospektivnih kliničnih raziskav, ki bi opredelile tveganje za okužbe s CRE pri imunsko oslabeledih bolnikih. V raziskave morajo vključiti tudi spremljanje odpornosti proti sredstvom za dekolonizacijo med samim zdravljenjem z rednimi mikrobiološkimi preiskavami vzorcev blata in spremljanje občutljivosti bakterij za antibiotike (37).

ZAKLJUČEK

Kolonizacija bolnikov z VOB predstavlja nevarnostni dejavnik za resne, velikokrat življenje ogrožajoče okužbe, predvsem v primeru hujše osnovne bolezni in potrebe po bolnišničnem zdravljenju. Z izjemo bolnikov nosilcev MRSA trenutno nimamo

na razpolago učinkovitih dekolonizacijskih strategij, ki ne bi vključevale uporabe antibiotikov. Zaradi naraščajočega števila bolnikov, koloniziranih z različnimi VOB, in povečevanja števila okužb, ki jih te bakterije povzročajo, je iskanje rešitev za eradicacijo VOB eden od pomembnih ukrepov preprečevanja OPZ v prihodnosti.

LITERATURA

1. Wenzel RP, Edmond MB. Infection control: the case for horizontal rather than vertical interventional programs. *Int J Infect Dis.* 2010;14Suppl4:S3–5.
2. Dyakova E, Bisnauthsing KN, Querol-Rubiera A, et al. Efficacy and acceptability of rectal and perineal sampling for identifying gastrointestinal colonization with extended spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(8):577.e1-577.e3.
3. Bhargava A, Hayakawa K, Silverman E, et al. Risk factors for colonization due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients exposed to long-term acute care and acute care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(4):398–405.
4. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(8):809–17.
5. Bart Y, Paul M, Eluko O, et al. Risk Factors for Recurrence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Carriage: Case-Control Study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(8):936–41.
6. Zimmerman FS, Assous MV, Bdoiah-Abram T, et al. Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge. *Am J Infect Control.* 2013;41(3):190–4.
7. Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, et al. Natural history, and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(10):2729–39. doi: 10.1093/jac/dkw221. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27317444.
8. Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med.* 2008;121(4):310–5.
9. McConeghy KW, Mikolich DJ, LaPlante KL. Agents for the decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacotherapy.* 2009;29(3):263–80.
10. Doebbeling BN, Reagan DR, Pfaller MA, et al. Long-term efficacy of intranasal mupirocin ointment. A prospective cohort study of *Staphylococcus aureus* carriage. *Arch Intern Med.* 1994;154(13):1505–8.
11. Bradley SF. Eradication or decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: what are we doing and why are we doing it? *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):186–9.
12. Coia JE, Wilson JA, Bak A, et al. Joint Healthcare Infection Society (HIS) and Infection Prevention Society (IPS) guidelines for the prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infect.* 2021;118S:S1–S39.
13. Cheng VC, Chen JH, Tai JW, et al. Decolonization of gastrointestinal carriage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: case series and review of literature. *BMC Infect Dis.* 2014;14:514.
14. Wong MT, Kauffman CA, Standiford HC, et al. Ramoplanin VRE2 Clinical Study Group. Effective suppression of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in asymptomatic gastrointestinal carriers by a novel glycolipopeptide, ramoplanin. *Clin Infect Dis.* 2001;33(9):1476–82.
15. Ubeda C, Bucci V, Caballero S, et al. Intestinal microbiota containing *Barnesiella* species cures vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization. *Infect Immun.* 2013;81(3):965–73.
16. Manley KJ, Fraenkel MB, Mayall BC, et al. Probiotic treatment of vancomycin-resistant enterococci: a randomised controlled trial. *Med J Aust.* 2007;186(9):454–7.
17. Feehan A, Garcia-Diaz J. Bacterial, Gut Microbiome-Modifying Therapies to Defend against Multidrug Resistant Organisms. *Microorganisms.* 2020;8(2):166.
18. Davido B, Batista R, Fessi H, et al. Fecal microbiota transplantation to eradicate vancomycin-resistant enterococci colonization in case of an outbreak. *Med Mal Infect.* 2019;49(3):214–218.
19. Alagna L, Palomba E, Mangioni D, et al. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Decolonization in Immunocompromised Patients: A Focus on Fecal Microbiota Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5619.
20. Vehreschild MJ, Hamprecht A, Peterson L, et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(12):3387–92.

-
21. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Dondero F, Durand F, Marcon E, Belghiti J, Moreau R, Nicolas-Chanoine MH. Pretransplant fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and infection after liver transplant, France. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(6):908–16.
 22. Reddy P, Malczynski M, Obias A, Reiner S, Jin N, Huang J, Noskin GA, Zembower T. Screening for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among high-risk patients and rates of subsequent bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):846–52.
 23. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2016;44(5):539–43.
 24. Dubinsky-Pertsov B, Temkin E, Harbarth S, et. Al.; R-GNOSIS WP4 Study Group. Carriage of Extended-spectrum Beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and the Risk of Surgical Site Infection After Colorectal Surgery: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):1699–1704.
 25. Debby BD, Ganor O, Yasmin M, et al. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):1811–7. doi: 10.1007/s10096-011-1506-5.
 26. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;77(2):169–73.
 27. Frencken JF, Wittekamp BHJ, Plantinga NL, et al. Associations Between Enteral Colonization with Gram-Negative Bacteria and Intensive Care Unit-Acquired Infections and Colonization of the Respiratory Tract. *Clin Infect Dis*. 2018;66(4):497–503.
 28. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, et al. Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of *Klebsiella pneumoniae* Infection in Intensive Care Patients. *Clin Infect Dis*. 2017;65(2):208–215.
 29. Barbier F, Pommier C, Essaïed W, et al. OUTCOMEREA Study Group. Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(4):1088–97.
 30. Dyakova E, Bisnauthsing KN, Querol-Rubiera A, et al. Efficacy and acceptability of rectal and perineal sampling for identifying gastrointestinal colonization with extended spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(8):577.e1-577.e3.
 31. Vincent JL, Jacobs F. Effect of selective decontamination on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(5):337–8.
 32. Oostdijk EA, Smits L, de Smet AM, et al. Colistin resistance in gram-negative bacteria during prophylactic topical colistin use in intensive care units. *Intensive Care Med*. 2013;39(4):653–60.
 33. Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, et al. Reply to “colistin resistance during selective digestive tract decontamination is uncommon”. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):627.
 34. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, et al.; SuDDICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(4):328–41.
 35. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, et al. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med*. 1984;10(4):185–92.
 36. Silvestri L, Van Saene HKF, Casarin A, et al. Impact of Selective Decontamination of the Digestive Tract on Carriage and Infection Due to Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2008;36(3):324–338.
 37. Tacconelli E, Mazzaferrri F, de Smet AM, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(7):807–817.

Vloga cepljenja zdravstvenih delavcev pri preprečevanju bolnišničnih okužb

The role of healthcare workers' vaccination in preventing hospital-acquired infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cepljenje, zdravstveni delavci, bolnišnične okužbe, odklanjanje cepljenja

Prispevek razpravlja o obvezah cepljenja zdravstvenih delavcev in o njihovem profesionalnem odnosu do cepljenja. Večina študij kaže, da zdravstveni delavci podpirajo in priporočajo cepljenje otrok s klasičnimi cepivi, ki so že dolgo del obveznega cepilnega programa. Manj zaupljivi so do novejših cepiv, na primer rotavirusnih, in do cepiv, ki naj bi bila namenjena bolj za odrasle, kot je cepivo proti hepatitisu B. Med zdravstvenimi delavci pa je velik problem njihov odnos do lastnega cepljenja, kar bistveno zmanjša učinek pojasnil o cepljenju, ki jih posredujejo svojim pacientom.

ABSTRACT

KEY WORDS: vaccination, health workers, hospital-acquired infections, vaccine refusal

A professional attitude of health care workers towards vaccination is discussed. The majority of studies confirm that clinicians strongly advocate for classical vaccinations for children in their practices. Less supportive are for newer vaccines such as rotavirus and vaccinations for those diseases thought to be more strongly related to adulthood, such as hepatitis B. There still remains a problem regarding personal attitude of health care workers about having regular vaccination, e.g., for seasonal influenza. That may have negative in advocating for vaccinations.

ZASNOVA CEPIV TEMELJI NA NARAVNEM POJAVU ODPORNOSTI PO PRVI OKUŽBI

Infekcijske bolezni, pri katerih so cepiva učinkovita, praviloma tudi že naravno delujejo tako, da za njimi ljudje zbolijo samo enkrat in potem nikoli več. To pomeni, da enkrat prebolela bolezen zaščiti pred ponovitvami iste okužbe. Značilno za take bolezni je, da se proti njim razvije učinkovit in razmeroma trajen imunski odziv. Zato zbolimo samo pri prvem stiku s povzročiteljem, ko imunski sistem še nima zadostnega števila specifičnih obrambnih celic. Po tednu ali dveh od okužbe se specifične imunske celice (lim-

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Zaloška 4, Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Korespondenca: alojz.ihan@mf.uni-lj.si

fociti T in B) v zadostni količini namnožijo v dolgoživeče spominske celice (spominske limfocite T in B). S svojim delovanjem (tvorbo protiteles in citotoksičnostjo) zamejijo bolezen, obenem pa namnoženi spominski limfociti ostanejo v telesu. Ob vsaki naslednji okužbi z enakim povzročiteljem že razmnoženi spominski limfociti takoj izdelajo zaščitno raven protiteles (v 4 do 7 dneh) in preprečijo nastanek bolezni po ponovnih okužbah. Takojšen odziv na ponovno okužbo imenujemo imunski spomin, ker se v nasprotju s prvo okužbo zgodi brez zakasnitve. Nastanek imunskega spomina izrabljamo pri cepljenju tako, da človeku lahko prihranimo klinične težave prve okužbe, če v njegovo telo vnesemo povzročitelja (oslabljenega, mrtvega ali delno razgrajenega v obliki nekaterih njegovih molekul), ki ne more povzročiti bolezni, zmora pa spodbuditi imunski odziv in nastanek spominskih limfocitov. Cepljenje je zato podobna zaščita pred okužbami kot že prebolela bolezen (1).

ZAŠČITA ZDRAVSTVENIH DELAVCEV S CEPLJENJEM

Zdravstvene delavce (ZD) lahko s cepljenjem zaščitimo pred izpostavitvijo (cepljenje) in/ali po izpostavitvi (cepljenje, pasivna imunizacija s protitelesi). Cepljenje predpisuje vsakoletni Pravilnik o programu cepljenja in zaščite z zdravili, objavljen na spletni strani Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ), v katerem so določene indikacije in obseg cepljenj za zdravstvene delavce. Zanje je obvezno cepljenje proti hepatitisu B in ošpicam. Priporočljivo je cepljenje proti gripi in noricam. Za tiste, ki so pri svojem delu izpostavljeni tudi meningokoknim okužbam, je po novem programu cepljenja obvezno tudi cepljenje proti meningokoku. Zdravstveni delavci naj bi bili precepljeni tudi s cepivi, ki so del obveznega cepljenja otrok – proti davici, oslovskemu kašlju, rdečkam in mumpsu (2).

V okviru zaščite po izpostavljenosti povzročitelju lahko izvajamo cepljenja proti hepatitisu B (skupaj z Ig), proti hepatitisu A, proti ošpicam in proti noricam. Med ukrepe poizpostavitvene zaščite sodi še zaščita s specifičnimi protitelesi Ig proti hepatitisu B in proti noricam.

Vsaka zdravstvena organizacija mora voditi evidence o cepljenju ZD. Dokaz zaščite je dokumentirano cepljenje z zadostnim številom odmerkov ali dokazilo iz zdravstvene dokumentacije o preboleli bolezni ali laboratorijski dokaz o zaščitenosti. Ker so bile nekatere bolezni v preteklosti zelo pogoste (npr. ošpice), za zaščitene lahko štejemo posameznike, ki so se rodili pred določenim letom, saj zanje velja, da so bolezen preboleli. Delodajalec je dolžan zahtevati cepljenje, kadar to izhaja kot potreben ukrep iz ocene tveganja na delovnem mestu. Pravilnik med dejavnostmi, kjer je mogoča izpostavljenost biološkimi dejavniki, poleg zdravstvene dejavnosti med drugim opredeljuje tudi dejavnost v kliničnih in diagnostičnih laboratorijih. Na podlagi ocene tveganja mora delodajalec delavcem v primeru izpostavljenosti biološkimi dejavniki zagotoviti zanje brezplačno cepljenje, če obstaja cepivo.

Delodajalec po Zakonu o varnosti in zdravju pri delu odloča o zahtevah za cepljenje za zasedbo delovnega mesta na predlog specialista medicine dela, ki to opredeli v izjavi o varnosti pri delu z oceno tveganja. Vsaka zdravstvena organizacija mora vzpostaviti sistem, s katerim poskrbi za ustrezne ocene tveganja na delovnem mestu in izvedbo potrebnih cepljenj pred nastopom dela in na določena obdobja, kadar je to potrebno.

Podatki za Slovenijo kažejo, da precepljenost ZD ni ustrezna in da izjave o varnosti z oceno tveganja na delovnem mestu ne zajamejo vseh potrebnih cepljenj.

Poleg tega niso na voljo dobre evidence o cepljenju zaposlenih v zdravstvenih organizacijah. Delodajalci v primeru, ko zaposleni niso cepljeni, ne ukrepajo, čeprav so odgovorni, če imajo na delovnem mestu osebo, ki ni cepljena in je pri delu izpostavljena boleznim ali pa bolezni lahko prenese na druge osebe (3).

CEPLJENJE PROTI HEPATITISU B

V Sloveniji je cepljenje ZD proti hepatitisu B urejeno z zakonom. Po priporočilih morajo biti cepljeni vsi, vključno z dijaki in študenti zdravstvenih šol, ki pri svojem delu s pacienti lahko pridejo v stik s krvjo ali drugimi telesnimi tekočinami. Pred cepljenjem je pri osebah, ki bi lahko že prej na kakršenkoli način prišle v stik s HBV, priporočljivo serološko presejanje na okužbo. Cepljenje sestavljajo trije odmerki cepiva, ki zaščitijo več kot 90 % zdravih prejemnikov z ustrezno zaščitno koncentracijo protiteles po cepljenju (več kot 10 IE/ml anti-HBs). Po priporočilih CDC bi morali vsi cepljeni ZD od enega do dveh mesecev po zadnjem odmerku cepiva opraviti serološko testiranje na označevalce uspešnega cepljenja in rezultat testiranja zapisati poleg podatkov o rutinskem cepljenju. Osebe, ki po cepljenju niso ustvarile zadovoljive zaščite in prej še niso prišle v stik s HBV, morajo biti ponovno cepljene po standardni shemi s tremi odmerki. Mesec dni po šestem odmerku je potrebno odziv na cepljenje znova preveriti. Če je bilo cepljenje uspešno, nadaljnje ukrepanje in spremljanje ni potrebno. Če je ZD že izhodiščno HBsAg-pozitiven ali le anti-HBc-pozitiven, ga napotimo k infektologu na nadaljnjo obravnavo. Če pri odzivniku na cepljenje ob naključnem testiranju ugotovimo, da se je koncentracija anti-HBs znižala pod 10 IE/ml, mora prejeti poživitveni odmerek cepiva (3).

CEPLJENJE PROTI OŠPICAM

Od leta 1990 so otroci cepljeni s prvim odmerkom od dopolnjenih 12 do dopolnjenih 18 mesecev starosti in revakcinirani ob vstopu v osnovno šolo, z živim kombiniranim cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR). Po zadnjih podatkih CDC je po prvem odmerku cepiva zaščita proti ošpicam 93-odstotna, po dveh odmerkih pa 97-odstotna. Zdravnik specialist medicine dela mora ob pregledu pred zaposlitvijo zdravstvenega delavca in tudi ob obdobjih pregledih že zaposlenih ZD preveriti cepilni status. Če podatka o cepljenju z dvema odmerkoma cepiva ali preboleli boleznim ni, je dolžan osebo napotiti na cepljenje. Ob predhodnem zdravstvenem pregledu zdravstvenega delavca za delovna mesta, pri katerih je v oceni tveganja delovnega mesta zahtevana zaščita pred ošpicami, je oseba za predlagano delo zmožna šele, ko je ta pogoj izpolnjen (4).

Za laboratorijsko potrditev akutnih ošpic se najpogosteje uporabljajo serološke preiskave, saj so najbolj občutljive. Za določanje akutnih protiteles IgM je potrebno kri odvzeti 4 do 28 dni po pojavu prvih bolezenskih znakov. Če kri vzamemo pre zgodaj, protitelesa IgM morda še niso prisotna, zato je test negativen. V tem primeru moramo odvzem krvi ponoviti pozneje. Za rutinsko potrjevanje akutnih ošpic genotipizacija in izolacija virusa nista metodi izbire, pomembni pa sta za epidemiološko pojasnjevanje izbruhov, ugotavljanje povezav med primeri ter molekularnih značilnosti virusa ošpic (določanje genotipov).

Pri ZD (kontakti), ki so bili v neposrednem stiku s pacientom, je potrebno takoj preveriti, ali gre za »dovzetne kontakte« oz. ali imajo »sprejemljiv« dokaz zaščite proti ošpicam: pisno dokazilo o cepljenju z dvema odmerkoma cepiva proti ošpicam

(OMR) ali zdravstveno dokumentacijo o prebolelih ošpicah ali laboratorijski dokaz o prisotnosti specifičnih IgG protiteles proti virusu ošpic oziroma oziroma ali je oseba rojena pred letom 1960 (za te osebe velja, da so ošpice prebolele). Osebe rojene leta 1969 in pozneje so po našem programu cepljenja predvidoma prejele dva odmerka cepiva proti ošpicam (cepljenje je bilo uvedeno v program leta 1968, drugi odmerek pa 1974 (za otroke v 4. ali 5. letu starosti, ki so že bili enkrat cepljeni, oz. 1978, za otroke ob vstopu v šolo) (5).

ZD, ki nimajo dokaza o zaščiti, morajo prejeti prvi odmerek OMR-cepiva in biti izključeni z delovnega mesta od 5. do 21. dneva po izpostavljenosti. ZD, ki nimajo dokaza o zaščiti in po izpostavljenosti niso bili cepljeni, morajo biti izključeni z delovnega mesta od 5. dneva po prvi izpostavljenosti do 21. dneva po zadnji izpostavljenosti, tudi če so prejeli poekspozicijsko zaščito z i. v. imunoglobulini. ZD z dokazilom o enem odmerku cepiva proti ošpicam morajo dobiti še drugi odmerek in potem lahko ostanejo na delovnem mestu. Če pri ZD, ki je bil (dokazano) cepljen z dvema odmerkoma cepiva (takih ZD ni priporočljivo testirati), naključno ugotovimo negativno (ali mejno) serologijo, takega ZD vseeno obravnavamo kot zaščiteneega proti ošpicam (ni priporočljiv dodaten odmerek) (2, 6–8).

CEPLJENJE PROTI GRIPI – PRIMER NEOBVEZNE PREVENTIVE ZDRAVSTVENIH DELAVCEV

Epidemija gripe vsako leto razkrije velik problem cepljenja ZD, ki sicer ni le slovenski, ampak vseevropski. Deleži precepljenega zdravstvenega osebja v EU zvečine ne presegajo tretjine, kar je skoraj trikrat manj kot v ameriških bolnišnicah. Pri čemer pa sploh ni razlike med ameriški in evropski stališči o potrebnosti cepljenja v bolnišnicah zaradi zaščite pacientov in preprečevanja kadrovskega kolapsa v času, ko je bolnikov največ. Velika večina zdravnikov na obeh bregovih Atlantika meni, da je cepljenje ZD strokovno in etično utemeljeno, v resnici pa se zdravniški doktrini primerno zdravniki cepijo le v ZDA. Podroben vpogled v prakso ameriških bolnišnic je pokazal, da kljub visoki povprečni precepljenosti tudi tam obstajajo velike razlike med ustanovami – manjši del jih vztraja na nizkih »evropskih« deležih precepljenosti, ogromno bolnišnic pa ima praktično stoddostno precepljenost osebja. To so bolnišnice, kjer vodstvo bodisi zahteva cepljenje kot pogoj za zaposlitev ali pa med epidemijo necepljenemu osebju ne dovoli delati s pacienti (9, 10).

Razlika med bolnišnicami, kjer se praktično vsi cepijo, in tistimi z nizko precepljenostjo torej ni v strokovnem znanju niti v prepričanjih zdravstvenega osebja glede cepljenja; ampak v ukazu vodstva, da je strokovno utemeljen ukrep potrebno upoštevati, če hočeš ohraniti delo. Brez grobega šefovskega ukaza pa je sicer mogoče dvigniti precepljenost prek polovice (a težko do treh četrtin) še v bolnišnicah, kjer imajo tradicijo stalnih izobraževanj in tečajev o dogovorjenih kliničnih poteh in doktrinah znotraj bolnišničnih oddelkov – tam tudi cepljenje postane ena od rutinskih kliničnih poti, ki jih zdravstveno osebje upošteva podobno kot ostale dogovorjene rutine, ki določajo delo na oddelku (11–13).

V primeru cepljenja proti gripi med zdravstvenim osebjem torej ni problem v strokovnih in etičnih prepričanjih o potrebnosti cepljenja – to imajo vsi. Problem je, ker večina zaposlenih brez organizirane spodbude tega vseeno ne opravi, pa čeprav brez posebnega razloga proti – le cepljenje jim takrat, ko je čas za to, ni tolikšna osebna prioriteta, ker je pač vedno lažje nekaj ne storiti kot storiti. Podobno je bilo

v naših krajih z nabavo zimskih avtomobilskih pnevmatik pred uvedbo zakonske obveze. Saj so ljudje vedeli, da je v snegu nemogoče in včasih celo smrtno nevarno voziti brez zimske opreme, ampak sneg navsezadje tudi pozimi ni vsak dan, zato se je vedno našel razlog za odlašanje. Dokler se februarja ni zazdelo pretirano menjati pnevmatike za en sam mesec. Potem je prišel zakon in se je vse uredilo.

POMEMBEN DEL POJASNILNE UČINKOVITOSTI JE OSEBNI ODNOS ZDRAVNIKA DO CEPLJENJA

Primer precepljenosti proti gripi med zdravstvenim osebjem ilustrira, da se pri uvedbi še tako jasno utemeljenih preventivnih ukrepov ni dovolj zanašati na izobraženost, prepričevanje in altruizem posameznikov. Pa čeprav gre za zdravnike in ostalo zdravstveno osebje, ki je dobro informirano in ve, kaj je prav in naj bi načeloma nadpovprečno sledilo etičnim in altruističnim notranjim vzgibom – vsaj v odnosu do pacientov. In v zvezi s tem so zanimivi tudi izsledki študije o lastnostih staršev cepljenih in necepljenih otrok, ki že nekaj let poteka v okviru kulturološkega projekta (angl. *Culture Cognition Project*) univerze Yale (ZDA). Avtorja študije Dana M. Kahana je zanimalo, po čem se razlikuje 90 % ameriških staršev, ki redno (in prostovoljno) cepijo svoje otroke, od 10 % staršev, ki zavračajo določena cepiva – pri čemer je v ZDA manj kot 1 % »aktivističnih« staršev, katerih otroci sploh niso cepljeni proti katerikoli bolezni (14, 15).

Avtor je ugotovil, da se starši, ki zavračajo določena cepiva, ne razlikujejo od rednih cepilcev po izobrazbi, medicinski informiranosti, socialnem statusu, religiji ali politični pripadnosti. Bolj kot ostale jih vznemirjajo medijske informacije o škodljivosti cepiv, hkrati pa so po osebnostni naravnosti manj individualistični oz. imajo večjo potrebo po pripadnosti kolektivu in varnosti, ki jo zagotavlja skupnost z vzpostavljanjem enotnih pravil in življenjskih obrazcev. Ti starši niso »prepričani« proticepilci, in načeloma verjamejo v koristnost cepljenja, vendar jih nasprotujoče medijske informacije delajo negotove. V razbiti, multikulturni družbi preprosto ne najdejo sebi primerne enotnosti mnenj v skupnosti, ki bi s svojo kolektivno avtoriteto in zgledom odvrnila njihove dvome in jih premaknila v izvedbo cepljenja.

Po svojem odnosu do cepljenja so ZD, ki se ne cepijo proti gripi (čeprav vedo, da je to potrebno), in starši, ki so negotovi glede cepljenja svojih otrok, pravzaprav zelo podobni skupini, ki vsaj v EU potrebuje zelo podoben pristop. V bolnišnicah je jasno: če evropska tradicija ne zdrži preprostega šefovskega ukaza, kot je normalno v ZDA, je uspeh prepotrebne cepljenja v dobro pacientov in kadrovske vzdržnosti med epidemijami potrebno povečati z uvedbo stalnih izobraževanj in tečajev o dogovorjenih kliničnih poteh in doktrinah znotraj bolnišničnih oddelkov – to je še bolj kot za cepljenje nujno za razvoj in urejenost stroke nasploh. Podoben recept velja za negotove starše – ponuditi jim je potrebno možnost skupinskih izobraževanj (imamo številne brezposelne zdravnike, naravoslovce, socialne delavce), kjer lahko v okviru kolektiva najdejo odgovore in varnost, ki jim bo odstranila dvome in strah.

Na koncu ostane še 1 % aktivističnih proticepilcev, ki se združujejo iz potrebe po neki obliki družbenega aktivizma in druženja s sebi podobnimi. Proticepilnost je pri njih zgolj naključna vsebina aktivističnega združevanja, saj bi jim podobno pripadnost, ki jo iščejo, lahko nudilo tudi združevanje zoper mnoge druge moderne strahove in zarote. Ali bi morda našli sebe v združevanju za politične cilje, če bi premagali negotovost, strah ali celo gnus pred aktualnimi načini političnih meha-

nizmov in participacij. Iz gnusa do mehanizmov realne politike (in ob zaznavanju in »tiščanju« svojih aktivističnih potreb) se umaknejo v navidez apolitične aktivizme, ki pa zaradi razbohotene politike nimajo prostora drugje kot v iracionalnih projektih in strahovih. Saj jim ne preostane drugega – če se realna, strankarska politika polasti celotne ekologije, potem nepolitičnemu, v ekologijo usmerjenemu aktivistu preostane le še iracionalni strah, imenovan kemično zapraševanje ali Monsanto.

Zato avtor analize nerednih cepilcev meni, naj zdravstvene inštitucije z aktivističnimi proticepilci ne vodijo medijskih razprav, ki zgolj begajo negotovo skupino staršev, ampak naj sredstva raje namenijo za detekcijo in skupinske izobraževalne programe slednjih.

LITERATURA

1. Ihan A. Kako delujejo cepiva in imunost. V: Kraigher A (ur.), Ihan A (ur.), Avčin T (ur.). Cepljenje in cepiva – dobre prakse varnega cepljenja: univerzitetni učbenik za študente medicinske in zdravstvene fakultete. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD: Inštitut za varovanje zdravja RS. 2011;33–7.
2. Ranfl M, Kraigher A, Grgič Vitek M, Učakar V. Cepljenje zdravstvenih delavcev. eNBOZ 2015,7:2232–3139.
3. Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014.
4. Ošpice, algoritem ukrepanja. NIJZVer.1/2016 [cited 25 Oct 2023]. Dostopno na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/algoritem_ospic_posodobljen_2016_ver_1.pdf.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Ten great public health achievements--worldwide, 2001-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60:814–8.
6. World Health Organisation. Global immunisation data 2014 [cited 25 Oct 2023]. Dostopno na: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/global_immunization_data.pdf.
7. Agrinier N, Le Maréchal M, Fressard L, Verger P, Pulcini C. Discrepancies between general practitioners' vaccination recommendations for their patients and practices for their children. Clin Microbiol Infect. 2017;23(5):311–7.
8. Aypak C, Bayram Y, Eren H, et al. Susceptibility to measles, rubella, mumps, and varicella-zoster viruses among healthcare workers. J Nippon Med Sch. 2012;79:453–8.
9. Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices. Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011;60:1–45.
10. Alasmari A, Larson HJ, Karafillakis E. A mixed methods study of health care professionals' attitudes towards vaccination in 15 countries. Vaccine. 2022;12:100219.
11. Tariq L, Mangen MJ, Hövels A, Frijstein G, de Boer H. Modelling the return on investment of preventively vaccinating healthcare workers against pertussis. BMC Infect Dis. 2015;15:75.
12. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, Kim DK, Grohskopf LA, Pilishvili T, Skoff TH, Nelson NP, Harpaz R, Markowitz LE, Rodriguez-Lainz A, Bridges CB. Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations – United States, 2014. MMWR Surveill Summ. 2016;65:1–36.
13. Sellens E, Norris JM, Dhand NK, Heller J, Hayes L, Gidding HF, Willaby H, Wood N, Bosward KL. Q Fever Knowledge, Attitudes and Vaccination Status of Australia's Veterinary Workforce in 2014. PLoS One. 2016;11(1): e0146819.
14. Eldred SV, Hamid HS, Snider JC, Weinberg SH, Speck N, Reed BD, Riley M. A Medical Student-Driven »Vaccine Blitz« at a School-Based Health Center as an Effective Way to Improve Adolescent Vaccination Rates. Fam Med. 2015;47:546–8.
15. <http://www.culturalcognition.net/blog/2014/9/29/why-the-science-of-science-communication-needs-to-go-back-to.html>.

Večkratno odporne bakterije pri otrocih

Multidrug-resistant bacteria in children

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: večkratno odporne bakterije, nosilstvo, okužbe, otroci, epidemiologija

Pojav in naraščanje števila okužb z večkratno odpornimi bakterijami (VOB) prinaša velike izzive za zdravstveno obravnavo pacientov po vsem svetu. Okužbe s temi bakterijami povečujejo obolevnost in umrljivost, podaljšujejo hospitalizacijo in zvišujejo stroške zdravljenja. Podatkov o prevalenci nosilstva in/ali okužb z VOB v otroški populaciji je malo. V zadnjih dveh desetletjih se je število VOB pri otrocih povečalo za štirikrat in te bakterije tudi pri njih povzročajo resne okužbe, kot so bakteriemija, meningitis, okužbe kosti in sklepov, sečil, prebavil, kože in mehkih tkiv. Nevarnostni dejavniki za kolonizacijo otrok z VOB so podobni kot pri odraslih in vključujejo znan stik s kolonizirano osebo, kronične zdravstvene težave, ki zahtevajo trajno nego, antibiotično terapijo v zadnjih šestih mesecih, bivanje v ustanovi za kronično nego in begunstvo. Otroci se lahko z VOB kolonizirajo veliko pogosteje kot odrasli tudi zunaj zdravstvenih ustanov. Razlogi za to so: tesen fizični stik z družino (zlasti z mamo) v prvih letih življenja, neusvojene higienske navade in obiskovanje vrtca. V prispevku predstavljamo epidemiološke podatke o nosilstvu posameznih VOB (MRSA, ESBL, CR, CP, VRE) pri otrocih v razvitem svetu (ZDA, Evropa) in retrospektivne podatke o otrocih, koloniziranih/okuženih z VOB v UKCL v zadnjih 10 letih.

ABSTRACT

KEY WORDS: multidrug-resistant bacteria, colonization, infection, children, epidemiology

The emergence and increase in the number of infections with multidrug-resistant bacteria (MDRB) poses major challenges for the medical management of patients worldwide. Infections with these bacteria result in increased morbidity, mortality, prolonged hospitalization, and treatment costs. Little data is available on the prevalence of colonization and/or infections with MDRB in the pediatric

¹ Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

³ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

⁴ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Korespondenca: tatjana.mrvic@kclj.si

population. In the last two decades, the number of MDRB in children has increased by four times, and these bacteria can cause serious infections in them, such as bacteremia, meningitis, infections of bones and joints, urinary tract, gastrointestinal tract, skin and soft tissues. Risk factors for colonization in children with MDRB are similar to those in adults and include known contact with a colonized person, chronic medical conditions requiring ongoing care, antibiotic therapy in the past 6 months, residence in a chronic care facility, and refugee status. Children can be colonized with MDRB much more often than adults, even in community. The reasons for this are: close physical contact with the family (especially the mother) in the first years of life, no or inadequate basic hygiene routines and attending kindergarten. In this paper, we present epidemiological data on colonization of individual MDRB (MRSA, ESBL, CR, CP, VRE) in children in the developed world (USA, Europe) and retrospective data on children colonized/infected with MDRB in the UMCL during the last 10 years.

UVOD

Pojav in naraščanje števila okužb z večkratno odpornimi bakterijami (VOB) prinaša velike izzive za zdravstveno obravnavo pacientov po vsem svetu. Spekter bolnišnično pridobljenih VOB vključuje proti meticilinu odporne *Staphylococcus aureus* (angl. *Meticilin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), proti vankomicinu odporne enterokoke (angl. *Vancomycin resistant enterococci*, VRE), po Gramu negativne bakterije, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra (angl. *extended spectrum beta lactamases*, ESBL), ki so odporne na karbapeneme (angl. *Carbapenem resistant*, CR) ali izločajo karbapenemaze (angl. *Carbapenem producing*, CP). Prevalenca teh bakterij je sicer na posameznih geografskih območjih in v zdravstvenih ustanovah različna, vendar pa povsod obstaja grožnja okužb s temi bakterijami. Poleg povečane nevarnosti za obolevnost in smrtnost ranljivih pacientov so negativne posledice okužb z VOB tudi daljše hospitalizacije in visoki stroški zdravljenja. Podatkov o prevalenci nosilstva in/ali okužb z VOB pri otrocih je bistveno manj kot pri odraslih, se pa tudi pri njih breme kolonizacij in okužb s temi bakterijami v zadnjih 20 letih povečuje.

EPIDEMIOLOGIJA VOB PRI OTROCIH

Po podatkih iz literature se je v zadnjih dveh desetletjih število VOB pri otrocih povečalo za štirikrat in te bakterije tudi pri njih povzročajo resne okužbe, kot so bakteriemija, meningitis, okužbe kosti in sklepov, sečil, prebavil, kože in mehkih tkiv (1, 2). Ameriška nacionalna mreža za varnost v zdravstvu (angl. *National Healthcare Safety Network*, NHSN) je že pred več kot 15 leti poročala, da VOB povzročajo okužbe pri 5–10 % hospitaliziranih otrok (3). Raziskave so pri otrocih pokazale 4-odstotni letni dvig izolatov večkratno odpornega *Pseudomonas aeruginosa* in pomemben dvig izoliranih sevov enterobakterij, ki so odporne na karbapeneme (4, 5). Število primerov VRE pri hospitaliziranih otrocih je prav tako naraslo s 53/milijon v letu 1997 na 120/milijon v letu 2012 (6).

Raziskava iz terciarne bolnišnice v Tuniziji je pokazala, da je bilo kar 8,9 % pediatričnih pacientov koloniziranih z vsaj eno VOB pred sprejemom v bolnišnico in po njem (7). V Združenih državah je približno 4 % otrok, ki so sprejeti v enote intenzivne terapije, nosilcev večkratno odpornih enterobakterij (8). Zadnja večja prospektivna raziskava v Nemčiji, izvedena v letih 2018–2019, je pokazala, da je

bilo ob sprejemu v terciarno bolnišnico v Hamburgu od 3944 otrok z VOB koloniziranih 4,31 % otrok (od tega z MRSA 0,68 %, s po Gramu negativnimi VOB 3,64 % in z VRE 0,08 % otrok) (9).

Nevarnostni dejavniki za kolonizacijo otrok z VOB so sicer podobni kot pri odraslih in vključujejo znan stik s kolonizirano osebo, kronične zdravstvene težave, ki zahtevajo trajno nego, antibiotično terapijo v zadnjih šestih mesecih, bivanje v ustanovi za kronično nego in begunstvo (9).

Načinov, kako se otroci kolonizirajo z VOB, je več in se nekoliko razlikujejo od odraslih. Največji delež otrok nosilcev VOB je starih 1–5 let. Možni razlogi za visok delež v tej skupini so tesni fizični stiki, neusvojene higienske navade, velika verjetnost zdravljenja z antibiotiki, prenosi znotraj družine in obiskovanje vrtca. Dojenčki se lahko kolonizirajo predvsem prek matere, majhni otroci pa tudi v skupnosti. Določene bakterije – npr. *Escherichia coli* ESBL lahko zaužijejo prek neustrezno termično obdelane hrane. Vir kolonizacij otrok so lahko vzgojno-varstvene ustanove, predvsem vrtci.

Nekaj študij je raziskovalo prevalenco VOB v evropskih vrtcih. Ugotovili so, da je prevalenca nosilstva *Escherichia coli*, ki izloča ESBL, v francoskih vrtcih 6,4 % (10). Na Nizozemskem je bila skupna prevalenca *E. coli*, ki je odporna na cefalosporine, 4,5 % pri otrocih, mlajših od 4 leta, oz. 8 % pri mlajših od 1 leta (11). V Belgiji pa je raziskava razkrila, da je prevalenca enterobakterij (večinoma *E. coli*), ki izločajo ESBL, celo 15,8 % (v razponu 0–50 % v različnih vrtcih), CP-enteobakterijo (*E. coli*) so našli samo pri enem otroku, VRE pa niso dokazali (12).

Tudi bakterija MRSA se med otroki v domačem okolju lahko hitro širi. Nanjo smo postali pozorni po letu 2000, ko so v ZDA začeli poročati o zunajbolnišničnem širjenju kлона MRSA USA300, ki praktično vedno nosi gen na toksin Panton Valentin leukocidin (PVL) (13). V nevarnosti za kolonizacijo s tem klonom MRSA domačega okolja (angl. *community acquired*, CA) so bili poleg atletov, vojakov, zapornikov, Afroameričanov, veterinarjev in uživalcev intravenskih drog predvsem otroci. Pri otrocih so bile okužbe s CA MRSA pogostejše, še posebno pri mlajših od 2 let (14). Šlo je za resne okužbe kože, mehkih tkiv in kosti ter tudi smrtno nevarne invazivne okužbe predvsem pljuč in krvi (13).

V raziskavah iz obdobja 2000–2010 poročajo, da je bil delež zdravih otrok, koloniziranih s CA MRSA, v ZDA med 1 in 5 %, pa celo do 9 % (15). V Evropi je prevalenca nosilstva MRSA pri otrocih nižja in se giblje med 1,2 in 2,7 % (16).

Podatkov o bremenu bolnišničnih okužb, povzročenih z VOB pri otrocih v Evropi, je malo. Analiza točkovne presečne raziskave o bolnišničnih okužbah, ki jo je koordiniral Evropski center za nadzor bolezni in je bila izvedena v letih 2011–2012, je pokazala, da je bil delež izolatov MRSA 18,8 %, delež izolatov enterobakterij, odpornih na tretjo generacijo cefalosporinov in karbapenemov, pa 44,4 % oz. 8,6 % (17).

Podatkov o prevalenci nosilstva in/ali okužbah z VOB pri otrocih v Sloveniji nimamo. Oktobra so bili na 13. Bedjaničevem simpoziju v Mariboru predstavljeni retrospektivni podatki o bakteriemijah/sepsah, ki so jih povzročile po Gramu negativne bakterije, v pediatrični intenzivni enoti v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor v obdobju 2018–2022. V petih letih je imelo okužbo s temi bakterijami dokazano 38 otrok, 5 jih je imelo izolirano bakterijo, večkratno odporno na antibiotike. Skrb vzbujajoč je podatek, da je bilo vseh 5 otrok nedonošenčkov, od katerih je eden umrl (18).

V Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani v Službi za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb že od leta 2004 spremljamo pojavnost VOB pri naših pacientih z namenom izvajanja ukrepov za preprečevanje širjenja VOB v bolnišnici. V zadnjih 10 letih je število novoodkritih pacientov, koloniziranih in/ali okuženih z VOB, relativno stabilno in se giblje od dobrih 1400 do nekaj čez 1600 pacientov letno. Delež otrok (starost 0–18 let) med njimi je zelo nizek. Retrospektivno smo pregledali podatke otrok s prvimi izolati VOB (MRSA, ESBL, CR, CP, VRE) v obdobju od 1. 1. 2013 do 1. 8. 2023. V tem obdobju smo prvič izolirali VOB pri 503 otrocih, ki so imeli skupno 515 izolatov. Po pričakovanju je bil med VOB-izolati največji delež ESBL-bakterij (večinoma *E. coli*) in MRSA, zelo malo pa je bilo bakterij, ki so bile odporne na karbapeneme (19 izolatov) ali izločale karbapenemaze (3 izolati), in VRE (6 izolatov). Enajst otrok je imelo dokazano več kot eno VOB, največkrat kombinacijo MRSA in ESBL-enterobakterije. Samo pri enem otroku, premeščenem iz tuje bolnišnice, smo v kužninah dokazali 3 različne VOB. Od otrok z izoliranimi VOB jih je bilo 68 % hospitalizirano, 32 % pa obravnavano ambulantno. V 157 primerih (31 %) smo po definicijah opredelili, da je šlo za okužbo, pridobljeno v bolnišnici (tu je všteto tudi 54 nedonošenčkov in novorojenčkov). Dve tretjini vseh prvih izolatov VOB je bilo pri otrocih, mlajših od 6 let. Večina naših otrok (56 %) ni imela kroničnih bolezni, med ostalimi pa je bilo največ otrok, ki so bili zdravljeni oz. v obravnavi zaradi prizadetosti več organskih sistemov v sklopu prirojenih genetskih bolezni, sindromov in porodnih zapletov, zdravljenja hematoloških bolezni, nefroloških bolezni in atopijskega dermatitisa.

ZAKLJUČEK

Nosilstvo VOB in posledično tudi okužbe s temi bakterijami so v otroški populaciji vse bolj pomembni. Nevarnost, da se kolonizirajo ali celo okužijo s katero od teh bakterij, je največja pri majhnih otrocih, ki še niso usvojili higienskih navad, ter otrocih s kroničnimi boleznimi. Pomembno je zavedanje, da se VOB (posebno MRSA in ESBL-bakterije) med otroki, v primerjavi z odraslimi, v domačem okolju širijo hitreje. Poleg stika z družinskimi člani, nosilci VOB, je lahko pomemben dejavnik za kolonizacijo prenos bakterij v vzgojno-varstvenih ustanovah. Upoštevanje poostrenih higienskih ukrepov v teh ustanovah tako ne varuje otrok le pred akutnimi virusnimi in bakterijskimi okužbami, ampak preprečuje tudi prenose VOB v teh okoljih. Za konec je potrebno poudariti, da bi morale imeti države tudi lastna priporočila, kako ravnati z otroki, koloniziranimi z VOB, zunaj zdravstvenega sistema, posebno pri vključevanju v vzgojno-varstvene ustanove. Slovenija je prva priporočila za otroke, kolonizirane z MRSA, sprejela leta 2013, v letu 2023 pa še za otroke kolonizirane z ostalimi VOB (dokument Nacionalnega inštituta za javno zdravje Vključitev v vrtec/šolo po preboleli nalezljivi bolezni ali okužbi – smernice) (19).

LITERATURA

1. Yusef D, Jahmani T, Kailani S, et al. Community-acquired serious bacterial infections in the first 90 days of life: a revisit in the era of multi-drug-resistant organisms. *World Journal of Pediatrics: WJP*. 2019;15(6):580–5.
2. Folgori L, Bernaschi P, Piga S, et al. Healthcare-Associated Infections in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: Impact of Underlying Risk Factors and Antimicrobial Resistance on 30-Day Case-Fatality in Italy and Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(11):1302–9.

-
3. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al.; National Healthcare Safety Network Team; Participating National Healthcare Safety Network Facilities. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(11):996–1011. Erratum in: *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Jan;30(1):107.
 4. Logan LK, Renschler JP, Gandra S, et al.; Centers for Disease Control; Prevention Epicenters Program. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children, United States, 1999–2012. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(11):2014–21.
 5. Meropol SB, Haupt AA, Debanne SM. Incidence and Outcomes of Infections Caused by Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae in Children, 2007–2015. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(1):36–45.
 6. Qureshi S, Maria N, Zeeshan M, et al. Prevalence and risk factors associated with multi-drug resistant organisms (MDRO) carriage among pediatric patients at the time of admission in a tertiary care hospital of a developing country. A cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):547.
 7. Tfiha M, Ferjani A, Mallouli M, Mlika N, Abroug S, Boukadida J. Carriage of multidrug-resistant bacteria among pediatric patients before and during their hospitalization in a tertiary pediatric unit in Tunisia. *Libyan J Med.* 2018;13(1):1419047.
 8. Suwantarant N, Logan LK, Carroll KC, et al. The Prevalence and Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae Colonization in a Pediatric Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(5):535–43.
 9. Najem S, Eick D, Boettcher J, Aigner A, Aboutara M, Fenner I, Reinshagen K, Koenigs I. High prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriage in children screened prospectively for multidrug resistant organisms at admission to a paediatric hospital, Hamburg, Germany, September 2018 to May 2019. *Euro Surveill.* 2022;27(15):2001567.
 10. Blanc V, Leflon-Guibout V, Blanco Jet al. Prevalence of day-care centre children (France) with faecal CTX-M-producing *Escherichia coli* comprising O25b:H4 and O16:H5 ST131 strains. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1231–7.
 11. Koningstein M, Leenen MA, Mughini-Gras L, et al. Prevalence and Risk Factors for Colonization With Extended-Spectrum Cephalosporin-Resistant *Escherichia coli* in Children Attending Daycare Centers: A Cohort Study in the Netherlands. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4(4):e93–9.
 12. van Kleef-van Koeveringe S, Matheeußen V, Jansens H, et al.; i-4-1-Health Study Group. Epidemiology and molecular typing of multidrug-resistant bacteria in day care centres in Flanders, Belgium. *Epidemiol Infect.* 2023;151:e156.
 13. PlanetPJ. LifeAfterUSA300:TheRiseandFallofaSuperbug. *J Infect Dis.* 2017;215(suppl_1):S71–7.
 14. Miller MB, Weber DJ, Goodrich JS, et al. Prevalence and risk factor analysis for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in children attending child care centers. *J Clin Microbiol.* 2011;49(3):1041–7.
 15. Gesualdo F, Bongiorno D, Rizzo C, Bella A, Menichella D, Stefani S, Tozzi AE. MRSA nasal colonization in children: prevalence meta-analysis, review of risk factors and molecular genetics. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(5):479–85.
 16. McNeil JC, Joseph M, Sommer LM, et al. *Staphylococcus aureus* Colonization in Healthy Children during the First Year of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic. *J Pediatr.* 2022;249:101–5.
 17. Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, et al.; ECDC PPS study group. Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(4):381–9.
 18. Unuk S, Štelcar A, Bombek Ihan M. Epidemiologija bakterij, povzročenih z večkratno odpornimi po gramu negativnimi bakterijami v enoti za intenzivno terapijo otrok. V 13. Bedjaničev simpozij: večkratno odporne bakterije v zunajbolnišničnem okolju : zbornik predavanj. Urednica Božena Kotnik Kevorkijan. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2023:155–64.
 19. NIJZ. Vključitev v vrtec/šolo po preboleli nalezljivi bolezn ali okužbi – smernice. Verzija 8/6.10.2023. [cited 2023 Nov 23] Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/pripravljenost-in-odzivanje-na-tveganja-za-nalezljive-bolezni/>.

Deleži različnih bakterijskih vrst in njihove značilne odpornosti iz hemokultur pred in med pandemijo covid-19 v regionalni bolnišnici (2017–2022)

Proportions of different bacterial species and their characteristic resistance from blood cultures before and during the COVID-19 pandemic in a regional hospital (2017–2022)

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bakterijske okužbe, hemokultura, covid-19, incidenca, breme, *Acinetobacter baumannii*

Izhodišča: Ob pandemiji covid-19 so se pojavile tudi s tem povezane bakterijske okužbe. Namen prispevka je preučiti bakterijske izolate iz hemokultur in njihovo značilno večkratno odpornost.

Metode: V raziskavi smo iz podatkov regionalnega mikrobiološkega laboratorija v Pomurju preučili izolate bakterij iz hemokultur iz regionalne bolnišnice, primerjalno, in sicer v treh letih pred pandemijo in v treh letih trajanja pandemije (2017–2022). Preučili smo tudi pogostost izolatov z značilno odpornostjo.

Rezultati: Število izolatov in število izolatov z značilno odpornostjo se je v drugem triletju v primerjavi s prvim povečalo za polovico, povečala se je tudi raznovrstnost vrst. Število »kontaminantov« se je povečalo 3,2-krat, število »povzročiteljev« pa 1,3-krat. Najuspešnejši izolat je bil *Acinetobacter baumannii*, povečalo pa se je število izolatov večine vrst. Zmanjšalo se je število nekaterih vrst, najbolj število betahemolitičnih streptokokov. Med trendi različnih bakterij so bile velike razlike.

Zaključki: Obdobje pandemije je v regionalni bolnišnici povzročilo zapletene spremembe števila in odpornosti izolatov.

ABSTRACT

KEY WORDS: bacterial infections, blood culture, COVID-19, incidence, burden, *Acinetobacter baumannii*

¹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

² Infekcijski oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota

Korespondenca: iztok.strumbelj@nlzoh.si

Background: During the COVID-19 pandemic, related bacterial infections also appeared. The purpose of the paper was to study bacterial isolates from blood cultures and their multiple resistance to antibiotics.

Methods: We studied data from regional microbiological laboratory in Pomurje, related to bacterial isolates from blood cultures from the regional hospital. Results from the period of three years before and three years during the time of COVID-19 (2017-2022) were compared. We also examined the frequency of isolates with characteristic resistance to antibiotics.

Results: The number of isolates and characteristic antibiotic resistance increased by half in the 2nd three-year period compared to the 1st three-year period, and the diversity of species also increased. The number of "contaminants" increased by 3.2 times, and the number of "bacterial isolates, cause of infection" increased by 1.3 times. The isolate with largest increase was *Acinetobacter baumannii*, the number of isolates of most other species also increased. The number of some species decreased, number of beta-hemolytic streptococci decreased the most. Trends of different bacteria differed a lot.

Conclusions: The pandemic period caused complex changes in the number of isolates and their antibiotic resistance in the regional hospital.

IZHODIŠČA

Pandemija covid-19 je med drugim sprožila tudi vprašanje, kakšen bo njen vpliv na bakterijske okužbe – še zlasti na odpornost bakterij oziroma pojavnost večkratno odpornih bakterij (1–5). Našli smo precej raziskav o odpornosti, nekaj preglednih navajamo v referencah, rezultati so zelo raznovrstni, brez jasnih skupnih imenovalcev; nismo pa našli raziskav, ki bi se sistematično ukvarjale s pojavnostjo bakterijskih okužb krvi v času pandemije na splošno, ne glede na odpornost proti antibiotikom (1–5).

NAMEN

Da bi osvetlili vpliv pandemije na pogostost invazivnih bakterijskih okužb krvi, smo zasnovali pregled rezultatov iz hemokultur, in sicer za tri leta pred pandemijo in tri leta v času pandemije. Preučili smo tudi pogostost izolatov z značilno odpornostjo.

METODE

V raziskavi smo iz laboratorijskega informacijskega sistema MBL (SRC Infonet, Naklo) zbrali podatke o številu pacientov z izolati bakterij, izoliranih iz vzorcev, ki so bili iz Pomurja s populacijo približno 115.000 oseb (nihanje števila prebivalcev v času raziskave je bilo minimalno) oziroma natančneje iz Splošne bolnišnice Murska Sobota poslani na Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH) (6).

Pri številu pacientov z izolatom iz hemokulture smo upoštevali le en izolat bakterijske vrste na pacienta v koledarskem letu, v letih 2017–2022. Za triletnje smo podatke posameznih let sešteli. Podatke smo deloma predstavili po letih, predvsem pa smo primerjali seštevke izolatov iz prvega (2017–2019) in drugega triletja (2020–2022); s seštevkom smo zmanjšali vpliv normalnih letnih nihanj in v 6-letnem obdobju dosegli ustrezno število izolatov za primerjave. Upoštevali smo namreč priporočilo CLSI, da so za analize primernejše populacije, ki vsebujejo vsaj 30 enot (7).

Besede in besedne zveze v tem delu besedila (metode), navedene v navednicah, smo v nadaljnjem besedilu uporabljali s tu opredeljenim pomenom.

Izolate smo razvrstili v »kontaminante« in »povzročitelje« – za namen tega besedila, saj ločitev v resnici ni črno-bela (8). Med kontaminante smo šteli tiste vrste, za katere navajajo, da so izolati iz hemokultur teh vrst le redko povzročitelji okužb, večinoma so izolati kontaminacija s kože (8). »Kontaminanti« niso vedno nepomemben izolat s kože, tudi niso vedno kontaminacija, a večinoma so: koagulaza negativni stafilokoki (KNS), *Corynebacterium* spp. in streptokoki skupine viridans (8). Slednji so seveda lahko povzročitelji endokarditisa (8). Pri posameznem pacientu je ugotovitev, ali gre za kontaminacijo ali za povzročitelja okužbe, rezultat klinične presoje vseh kliničnih in laboratorijskih preiskav, tu gre za smiseln približek stvarnosti. Vse ostale bakterije smo šteli za povzročitelje, saj so, če so osamljene iz hemokulture, praviloma vzrok okužbe krvi (8).

Podatke smo analizirali s programom Excel (Microsoft). Poleg primerjave števila izolatov različnih bakterijskih vrst v obeh triletjih smo za primerjavo relativnega števila izolatov uporabili indeks. Osnova indeksa je bilo število izolatov v 1. triletju (indeks 1), formula indeksa za 2. triletje pa: število izolatov vrste v 2. triletju, deljeno s številom izolatov vrste v 1. triletju. Indeks 2 npr. pomeni, da se je število izolatov vrste v primerjavi s 1. triletjem v 2. triletju podvojilo; indeks 0,5 pa, da se je prepolovilo. Indeks nima enote, je le število z osnovo 1. Če želimo, lahko npr. rast indeksa za 0,40 pretvorimo v »povečanje za 40 %«.

DELI RAZISKAVE

1. del. Vpogled v skupno število izolatov, v pogostost in raznovrstnost populacije – rezultati so pregled skupnega dogajanja v celotni populaciji izolatov.

2. del. Vse izolate smo prerazporedili glede na sorodnost vrst (patogenost) in primerjalno predstavili pogostost bakterijskih skupin po triletjih, posebej za kontaminante in posebej za povzročitelje. Uporabljene skupine vrst so: »*Enterobacteriales*, druge« (enterobakterije brez vrst *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* in *Proteus mirabilis*), rod *Bacteroides*, betahemolitični streptokoki skupin A–G, v nadaljevanju »BHS A–G«. V to skupino sodijo betahemolitični streptokoki – kot jih navaja EUCAST (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) – vrste *S. pyogenes* (skupina A), *S. agalactiae* (skupina B) ter betahemolitični streptokoki skupin C in G vrst *S. dysgalactiae* s podvrstami (redko tudi *S. equi* ter *S. canis*) (9).

3. del. Pri odpornosti smo primerjali število izolatov z »značilno odpornostjo« v 1. in 2. triletju. »Značilnost« je opredeljena vrsta odpornosti, pri kateri program MBL izolatu doda »značilnost«, ki označuje vrsto večkratne odpornosti. Te značilnosti so npr. ESBL, CRAb, CRPs in MRSA. Gre za kratice: ESBL – betalaktamaze razširjenega spektra (angl. *extended-spectrum betalactamase*); CRAb – proti karbapenemom odporni *Acinetobacter baumannii* (angl. *carbapenem-resistant A. baumannii*); proti karbapenemom odporni *Pseudomonas aeruginosa* (angl. *carbapenem-resistant P. aeruginosa*); MRSA – proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant S. aureus*).

Odpornost z značilnostjo smo imenovali značilna odpornost. Nismo primerjali značilne odpornosti triletij, če je bilo zanjo manj kot 10 izolatov v obeh triletjih skupaj (7).

REZULTATI

1. del. Splošni vpogled v skupno število izolatov in njihovo raznovrstnost

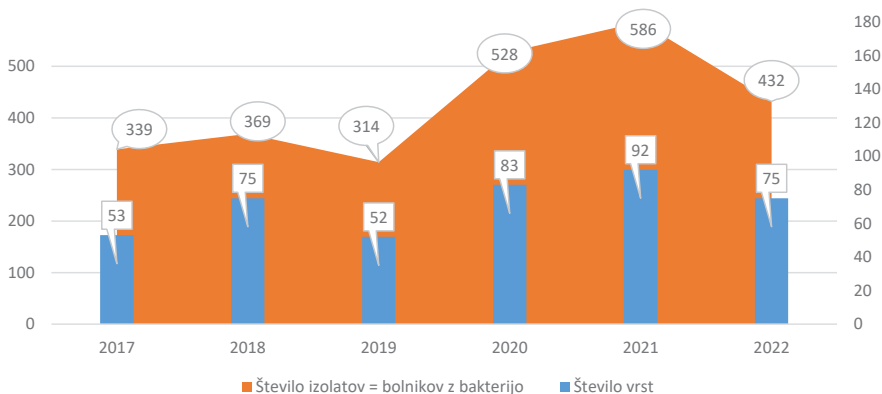
Vpogled v celotno izolacijo zgoraj opredeljenih izolatov prikazujeta Preglednica 1 in Slika 1. Število izolatov vseh vrst se je v 2. triletju (obdobje pandemije covid-19) v primerjavi s 1. triletjem povečalo za polovico – s 1022 na 1546 izolatov (indeks 1,5), število različnih vrst pa za 0,4 – od 60 na 83 izolatov (indeks 1,4).

Preglednica 1. Število izolatov in število različnih vrst bakterij iz hemokultur v celotnem obdobju (2017–2022) in v obeh triletjih ter razlika in indeks triletij.

	Število 2017–2022	Število 1.T	Število 2.T	Razlika (2.T-1.T)	Indeks (2.T/1.T)
Število izolatov v obdobju (pacientov z bakterijo)	2568	1022	1546	524	1,5
Povprečno letno število vrst bakterij	72	60	83	23	1,4
Povprečno letno število izolatov (pacientov z bakterijo)	428	341	515	174	1,5

Legenda: 1.T pomeni prvo triletje 2017–2019, 2.T pomeni drugo triletje 2020–2022.

Slika 1. Število izolatov v vsakem letu v obdobju 2017–2022 prikazuje obarvana ploskev. Število različnih bakterijskih vrst vsako leto prikazujeje stolpčki.



2. del. Struktura in število izolatov

Vse izolate smo iz abecednega vrstnega reda prerazporedili glede na sorodnost in patogenost vrst ter primerjali pogostost nastalih bakterijskih skupin po triletjih.

V Preglednici 2 so prikazani povzročitelji in kontaminanti kot celota: vidimo, da se je število kontaminantov več kot potrojilo (indeks 3,2), število povzročiteljev pa se je povečalo za manj kot tretjino (indeks »le« 1,3). Posledično se je delež kontami-

nantov med vsemi izolati povečal z 12,6 % na 26,4 % (več kot dvakratno povečanje). Tudi v absolutnem številu izolatov se je število kontaminantov (279 izolatov več) v 2. triletju povečalo bolj kot število povzročiteljev (194 izolatov več). V Preglednici 3 prikazujemo sestavo kontaminantov: več kot 70-odstotni delež v vsakem triletju predstavljajo različni KNS (najštevilčnejša vrsta: *S. epidermidis*).

Preglednica 2. Razdelitev izolatov v povzročitelje in kontaminante: spremembe deleža obeh skupin v celotni populaciji izolatov, razlike števila izolatov in indeks izolatov.

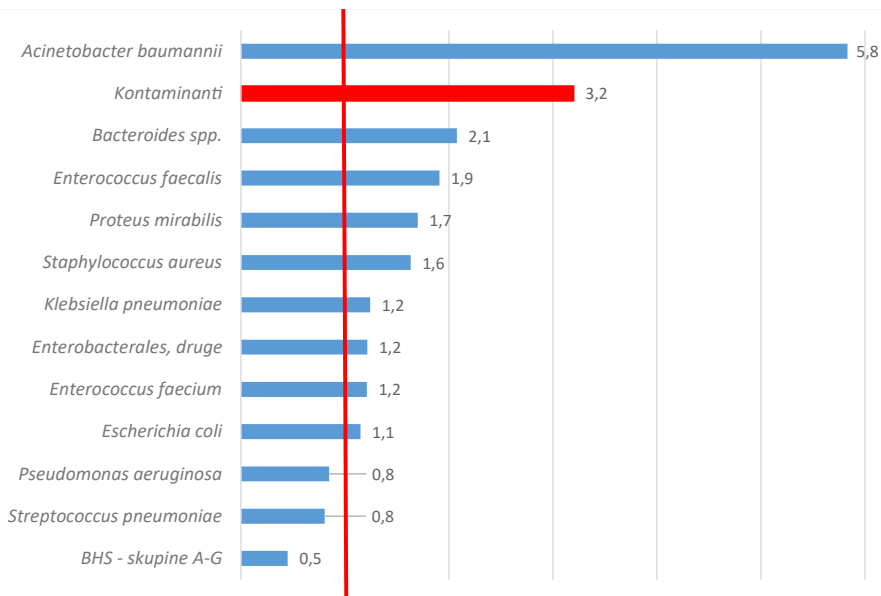
	Delež celote 1.T (%)	Delež celote 2.T (%)	Število izolatov 1.T	Število izolatov 2.T	Razlika števil 2.T-1.T	Indeks števil 2.T/1.T
Povzročitelji	87,4	73,6	893	1138	245	1,3
Kontaminanti	12,6	26,4	129	408	279	3,2
Vsota (celota)	100	100	1022	1546	524	1,5

Preglednica 3. Kontaminanti: spremembe števila izolatov in indeks kontaminantov v 2. triletju.

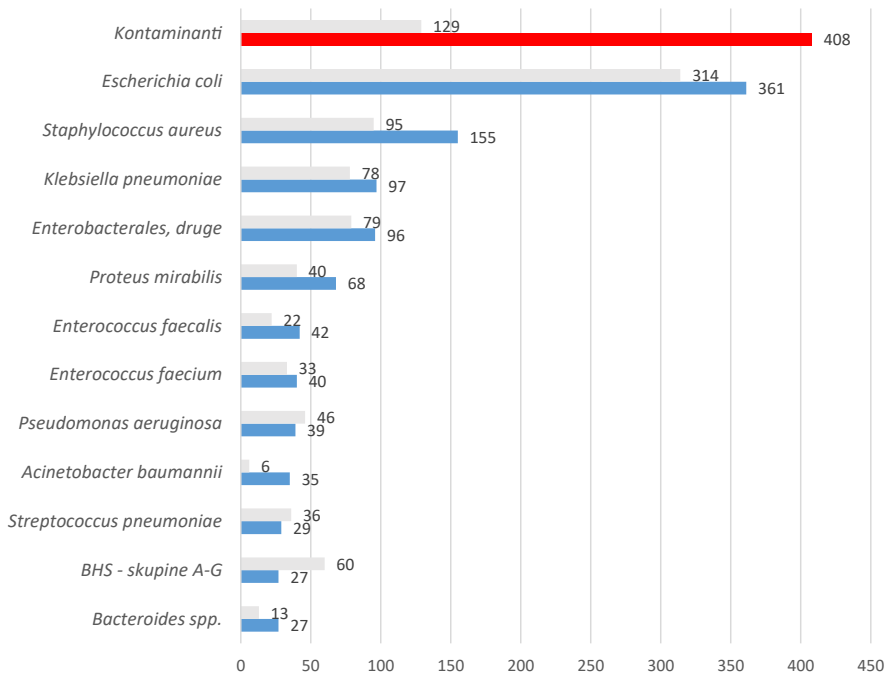
	Število 1.T	Število 2.T	Razlika 2.T-1.T	Indeks 2.T/1.T
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	46	157	111	3,41
<i>Staphylococcus hominis</i>	20	84	64	4,20
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	10	21	11	2,10
<i>Staphylococcus capitis</i>	7	32	25	4,57
Druge vrste KNS	8	22	14	2,75
Streptokoki skupine <i>viridans</i>	35	62	27	1,80
<i>Corynebacterium</i> spp.	3	30	27	10,0

Slika 2 prikazuje indekse bakterij (relativni kazalnik – primerja končno stanje bakterije z začetnim), Slika 3 pa število izolatov bakterije v 1. in 2. triletju. Na sliki so navedene tudi številke.

Slika 2. Indeks števila izolatov različnih bakterij. Črte in številke prikazujejo, kolikokrat se je v 2. triletju spremenilo (povečalo – indeks > 1 ali zmanjšalo – indeks < 1) začetno število izolatov. Kontaminanti so označeni z drugačno barvo kot povzročitelji. Navpična črta prikazuje začetno stanje, to je stanje v 1. triletju, z vrednostjo indeksa 1.



Slika 3. Na sliki črte in številke prikazujejo absolutne številke izolatov. Zgornja svetla črta prikazuje število izolatov v 1. triletju, spodnja temnejša črta število izolatov v 2. triletju. Kontaminanti so označeni z drugačno barvo kot povzročitelji. Številke na sliki so vzete iz preglednic 2 in 4, kjer so bolj vidne. Bakterije na sliki so razvrščene po pogostosti v 2. triletju.



V Preglednici 4 so bakterije razvrščene po velikosti indeksa, od največjega proti najmanjšemu. Pogostost v 2. triletju se je najbolj povečala vrsti *A. baumannii* (skoraj 6-kratno povečanje, indeks 5,8), sledita rod *Bacteroides* in *Enterococcus faecalis*, ki sta približno podvojila svoje število. Med indeksom 1,70 in 1,15 je šest pogostih vrst, zadnja je *E. coli* (indeks 1,15). Indeks manj kot 1 (število bakterij v 2. triletju je manjše kot v 1.) so imeli *P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* in BHS A–G (njihovo število se je prepolovilo).

Število izolatov v vsakem triletju je navedeno v Preglednici 4 in na Sliki 3. Vrstni red na Sliki 3 ni enak kot pri povečanju indeksa; številčnejše vrste so na vrhu.

Preglednica 4. Povzročitelji: spremembe števila izolatov in indeks povzročiteljev v 2. triletju. Legenda: BHS A–G, beta-hemolitični streptokoki skupin A–G, glej poglavje Metode za podrobnosti.

	Število 1.T	Število 2.T	Razlika 2.T-1.T	Indeks 2.T/1.T
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	35	29	5,83
<i>Bacteroides spp.</i>	13	27	14	2,08
<i>Enterococcus faecalis</i>	22	42	20	1,91

	Število 1.T	Število 2.T	Razlika 2.T-1.T	Indeks 2.T/1.T
Različni redki povzročitelji	71	122	51	1,72
<i>Proteus mirabilis</i>	40	68	28	1,70
<i>Staphylococcus aureus</i>	95	155	60	1,63
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	78	97	19	1,24
Enterobacterales, druge	79	96	17	1,22
<i>Enterococcus faecium</i>	33	40	7	1,21
<i>Escherichia coli</i>	314	361	47	1,15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46	39	-7	0,85
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	36	29	-7	0,81
BHS A-G	60	27	-33	0,45

Legenda: BHS A-G, betahemolitični streptokoki skupin A-G, glej poglavje Metode za podrobnosti.

3. del. Značilna odpornost izolatov

Podrobni rezultati triletij za posamezne bakterije z značilno odpornostjo so v Preglednici 5. V celoti se je število izolatov z značilno odpornostjo povečalo s 86 na 128 (indeks 1,47); vendar so trendi različnih bakterij različni. Navedeni so v Preglednici 5 z razliko med števili in indeksom.

Število izolatov z značilno odpornostjo se je najbolj povečalo pri vrstah *A. baumannii* (CRAb), *K. pneumoniae* (ESBL) in *S. aureus* (MRSA).

Zmanjšalo se je število izolatov z značilno odpornostjo pri vrstah *P. aeruginosa* (CRPs) ter pri *E. coli* in drugih enterobakterijah z ESBL (izjema: *K. pneumoniae* z ESBL, ta je v prejšnji povedi navedena posebej).

Preglednica 5. Število izolatov z značilno odpornostjo v 1. in 2. triletju; razlika števila izolatov ter indeks odpornih izolatov.

Bakterijska vrsta ali skupina	Značilna odpornost	Število odpornih izolatov v 1.T	Število odpornih izolatov v 2.T	Razlika v številu (2.T-1.T)	Indeks značilno odpornih izolatov (T.2/T.1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	CRAb	5	32	27	6,40
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CRPs	10	4	-6	0,40
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL+	21	41	20	1,95
<i>Escherichia coli</i> in druge enterobakterije ^{Op. 1}	ESBL+	43	37	-6	0,86
<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA	7	14	7	2,00

^{Op. 1} Brez ESBL *K. pneumoniae*

Legenda: značilna odpornost pomeni: CRAb – proti karbapenemom odporni *Acinetobacter baumannii* (angl. *carbapenem-resistant A. baumannii*); proti karbapenemom odporni *Pseudomonas aeruginosa* (angl. *carbapenem-resistant P. aeruginosa*); ESBL – betalaktamaze razširjenega spektra (angl. *extended-spectrum betalactamase*); MRSA – proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (angl. *meticillin-resistant S. aureus*).

RAZPRAVA

V celoti se je v obdobju pandemije povečalo tako število kot raznovrstnost izolatov, oboje je v povprečju naraslo za približno polovico, vendar so bili trendi pri posameznih bakterijah zelo različni. V resnici imamo premalo podatkov, da bi resno ugotavljali vzroke opaženih premikov pogostosti, a nekaj spoznanj je smiselno navesti.

Število povzročiteljev se je povečalo le za 1,3-krat, število kontaminantov pa kar za 3,2-krat.

Če predpostavimo, da je približno petina dodatnih izolatov kontaminantov dejansko povzročitelj okužbe (8), se je število pravih okužb z njimi torej povečalo za petino povečanja indeksa (ki se je z 1 povečal za 2,2), torej za 0,44 začetne vrednosti, kar ni zanemarljivo.

Nepotrebnim zdravljenjem (pogosto z vankomicinom) pri osamitvi kontaminantov, z vsemi možnimi posledicami, se verjetno ni dalo izogniti, saj antibiotike pri kontaminantih iz hemokulture pogosto uporabijo že v običajnih razmerah, v pandemiji pa je bilo razlikovanje gotovo praviloma nemogoče (8).

Domnevamo, da je rast kontaminacij posledica uporabljene zaščitne opreme, ki je otežila natančne postopke, kot je jemanje krvi za hemokulturo; ter manj izkušenega osebja, ki je v času povečanega obsega dela zaradi pandemije in pomanjkanja izkušenega osebja (ekipe za jemanje krvi za hemokulturo) morale izvajati postopke, ki jih običajno ne.

Manj, kot se je povečal povprečni indeks povzročiteljev (ki je bil 1,3), se je povečalo število okužb z *E. coli* (indeks 1,15). Število okužb s pnevmokoki in BHS A–G se je absolutno zmanjšalo (indeks manj kot 1). Domnevamo, da se je to zgodilo zaradi omejenih stikov ljudi zaradi ukrepov, povezanih s covidom-19, ter zaradi dodatne uporabe mask in rokavic. Upada okužb s *P. aeruginosa* si ne znamo razložiti.

Značilna odpornost je v celoti narasla za 47 %.

Zmanjšalo se je število *E. coli* ESBL in *P. aeruginosa* CRPs, pri drugih vrstah se je značilna odpornost povečala. Za spremembe v odpornosti veljajo ista razmišljanja, kot smo jih navedli za število izolatov teh vrst.

Število *A. baumannii* CRAB (značilen povzročitelj bolnišničnih pljučnic, ki lahko napredujejo v okužbo krvi) je v drugem triletju skoraj doseglo število *E. coli* ESBL, kar je neverjeten »dosežek« za bakterijo, ki je bila pred pandemijo redka; tovrstne velike rasti so bile opažene tudi drugje (10, 11). Glede na izjemno prostorsko in kadrovske preobremenjenost se povečanju očitno ni dalo izogniti kljub maksimalnemu trudu za preprečevanje okužb in posebnim ukrepom (10, 11). Ker je po padcu števila okužb s covidom-19 število izolatov *A. baumannii* CRAB hitro upadlo, je utemeljena domneva, da se stanje glede *A. baumannii* CRAB v času pandemije ne bo spremenilo v stalnico (11).

Prikazani rezultati potrjujejo, da je potrebno podatke vzporedno preučevati v obe smeri – v absolutni smeri (spremembe števil izolatov, posebej odpornih, posebej občutljivih) in v relativni smeri (indeksi, deleži ...). Tako si lahko ustvarimo jasnejšo sliko o dogajanju, saj je situacija pogosto kompleksna, kot se je pokazalo tudi v tej raziskavi.

ZAKLJUČEK

Opisane spremembe v pojavnosti in odpornosti bakterij potrjujejo dvoje: da bakterije izkoristijo vsako priložnost za svoje širjenje (*A. baumannii* CRAb) in se lahko v kratkem obdobju razširijo do večkratnikov začetnega stanja. Neugodne okoliščine zanje jih lahko vsaj začasno zaustavijo, kot kaže upad pnevmokokov in BHS A–G v času covida-19. Razvoj ne gre nujno le v smer poslabšanja odpornosti.

ZAHVALA

Zahvala vsem zaposlenim v zdravstvu, ki so ob izjemnih prostorskih in kadrovskih obremenitvah v času epidemije (hkratno naraščanje virusnih in bakterijskih okužb ob že obstoječih obolenjih; posledično povečan obseg dela in naraščanje okužb osebja) vložili vse svoje moči in zmožnosti v predano delo za paciente – in pri tem vztrajajo tudi naprej.

Posebna zahvala najinim sodelavcem, ki so s svojim predanim laboratorijskim in kliničnim delom priložili svoj kamenček v ta veliki mozaik.

LITERATURA

1. Micheli G, Sangiorgi F, Catania F, et al. The Hidden Cost of COVID-19: Focus on Antimicrobial Resistance in Bloodstream Infections. *Microorganisms*. 2023;11(5):1299.
2. 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):302–9.
3. Abubakar U, Al-Anazi M, Alanazi Z, et al. Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review. *J Infect Public Health*. 2023;16(3):320–31.
4. Seneghini M, Rüfenacht S, Babouee-Flury B, Flury D, Schlegel M, Kuster SP, Kohler PP. It is complicated: Potential short- and long-term impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on antimicrobial resistance—An expert review. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*. 2022;2(1):e27.
5. Segala FV, Bavaro DF, Di Gennaro F, Salvati F, Marotta C, Saracino A, Murri R, Fantoni M. Impact of SARS-CoV-2 epidemic on antimicrobial resistance: a literature review. *Viruses*. 2021;13(11):2110.
6. Statistični urad Republike Slovenije: Število in sestava prebivalstva. [cited 2023 Nov 10] Dostopno na: <https://www.stat.si/statweb>.
7. CLSI. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data. 5th ed. CLSI guideline M39. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI. 2022:1–176.
8. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ et al. A comprehensive update on the problem of blood culture contamination and a discussion of methods for addressing the problem. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1):e00009-19.
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. [cited 2023 Nov 10] Dostopno na: <http://www.eucast.org>.
10. Kinross P, Gagliotti C, Merk H et al. Large increase in bloodstream infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter* species during the first 2 years of the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021. *Euro Surveill*. 2022;27(46):pii=2200845. [cited 2023 Nov 10] Dostopno na: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200845>.
11. Knez L, Ribič H, Štrumbej I et al. Porast *Acinetobacter baumannii* v Podravske in Pomurske regiji v času COVID-19. 14. Baničevi dnevi: Okužbe, povezane z zdravstvom, in večkratno odporne bakterije. 17. in 18. november 2023. V postopku objave.

Naraščanje števila okužb z *Acinetobacter baumannii* v Podravski in Pomurski regiji v času pandemije covid-19

Increase in Acinetobacter baumannii in the Podravje and Pomurje regions during the COVID-19 pandemic

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Acinetobacter baumannii*, odpornost, karbapenemi, izbruh, covid-19

Po podatkih mreže EARS-Net se je leta 2021 v številnih evropskih državah, tudi v Sloveniji, močno povečalo število okužb krvi s proti karbapenemom odpornim *Acinetobacter* spp. V severovzhodni Sloveniji smo zaznali in obravnavali izbruha v Podravski in Pomurski regiji. Prikazali smo povezanost pojavljanja *Acinetobacter baumannii* s številom obolelih s covidom-19 v bolnišnici. Ugotovili smo, da nam kljub usmerjenim in intenziviranim ukrepom za obvladovanje in preprečevanje širjenja večkratno odpornih bakterij ni uspelo preprečiti skokovitega naraščanja odpornosti. Razloge lahko iščemo v neprimernih prostorskih razmerah, v izjemni preobremenitvi osebja zaradi povečanega števila okužb, antibiotičnem pritisku, vključevanju manj izkušenega zdravstvenega osebja v delo v covidni intenzivni terapiji in v izjemno stresnih situacijah, ki so jim bili izpostavljeni zaposleni.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Acinetobacter baumannii*, resistance, carbapenems, outbreak, COVID-19

According to the data from the EARS-Net network, in 2021, there was a significant increase in the incidence of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. in many European countries, including Slovenia. In northeastern part of Slovenia, outbreaks were detected and managed in the Podravje and Pomurska regions. We have shown the correlation between the occurrence of *Acinetobacter baumannii* and the number of COVID-19 patients in the hospital. Despite targeted and intensified efforts to control and prevent the spread of mul-

¹ Enota za obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

² NLZOH, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

³ NLZOH, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

⁴ NLZOH, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Prvomajska 1, 2000 Maribor

⁵ Infekcijski oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota

Korespondenca: Lea.Knez@ukc-mb.si

ti-drug-resistant bacteria, we were unable to prevent a sharp increase in resistance. The reasons can be found in inappropriate spatial conditions, extreme work overload due to increased number of infections, antibiotic pressure, the inclusion of less experienced healthcare personnel in COVID intensive care work, and extremely stressful situations to which the employees were exposed.

UVOD

Bakterije iz rodu *Acinetobacter* spp. so pomemben povzročitelj okužb, povezanih z zdravstvom, predvsem pri bolnikih z resno osnovno boleznijo, po invazivnih postopkih ali vstavitvi umetnih materialov. Bakterija je odporna na vplive okolja, dobro preživi na neživih površinah, kolonizira bolnike in osebe ter jo je težko izkoreniniti iz bolnišničnega okolja (1). Acinetobaktri, predvsem vrsta *Acinetobacter baumannii* (okrog 95 % vseh okužb z rodом *Acinetobacter*), povzročajo izbruhe okužb, največkrat v intenzivnih enotah (1). Pri resnih okužbah, predvsem pri pljučnici in pri okužbah krvi, je smrtnost visoka (2).

Acinetobaktri so primarno (intrinzično, naravno) odporni proti številnim antibiotikom. Zdravljenje okužb dodatno zaplete pridobljena odpornost, v zadnjih letih predvsem proti karbapenemom, ki je običajno združena z odpornostjo proti veliki večini drugih antibiotikov. Pri bakterijah, odpornih proti karbapenemom, uporabljamo oznake, ki so bile v Sloveniji usklajene med strokovnjaki različnih področij in objavljene na spletni strani Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila – v prikazanem obdobju se je uporabljala prva izdaja (2015–2022) (3). Za proti karbapenemom odporni *A. baumannii* uporabljamo kratico CRAb (angl. *Carbapenem Resistant Acinetobacter baumannii*), za izolat CRAb, ki izloča encim karbapenemazo, pa CRAb-CP (angl. *Carbapenemase Producing, CP*) (3).

Številna poročila navajajo *Acinetobacter* spp. kot enega najpogostejših povzročiteljev z zdravstvom povezanih okužb pri hospitaliziranih bolnikih s covidom-19 (4–6). Med pandemijo se je število bolnikov, dovzetnih za okužbe z acinetobaktri, povečalo. Podatki evropske mreže za nadzor odpornosti (angl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net*) kažejo, da se je pojavnost teh okužb povečala predvsem v državah, kjer so se s tem problemom srečali že v obdobju pred pandemijo, pred letom 2020 (4). Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*) priporoča redni mikrobiološki nadzor bolnikov in bolnišničnega okolja, epidemiološko sledenje, poostrene ukrepe hospitalne higijene, dosledno kontaktno osamitev, posebne ekipe osebja za delo z bolniki, antibiotično nadzorstvo in druge (1).

Podatki mreže EARS-Net za leto 2021 so kazali na veliko povečanje pojavnosti okužb krvi z odpornimi acinetobaktri v številnih državah Evropske unije in Evropskega gospodarskega prostora, tudi v Sloveniji (4, 6).

V prispevku smo prikazali analizo podatkov o *A. baumannii* ter naraščanje kolonizacij in okužb s CRAb v severovzhodni Sloveniji, natančneje v Podravski in Pomurski regiji. Podatki o hemokulturah za obe regiji so bili preučeni v dveh drugih prispevkih.

METODE

Terminološka opomba: v prispevku se pojavljata obe oznaki, opisani v uvodu; CRAb je skupna množica odpornih izolatov, CRAb-CP pa podmnožica odpornih izolatov z molekularno potrjenim izločanjem karbapenemaz.

Podatki o *A. baumannii* so iz laboratorijskega informacijskega sistema (LIS), iz programa MBL (Infonet, Kranj), analize pa so bile opravljene s programom Excel (Microsoft, ZDA). Podatki so iz LIS dveh laboratorijev Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH): Oddelka za medicinsko mikrobiologijo Maribor, ki opravlja preiskave za Podravsko regijo, v katero kot največja bolnišnica v regiji sodi Univerzitetni klinični center Maribor (UKC MB), in Oddelka za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, ki opravlja preiskave za Pomursko regijo, vključno s Splošno bolnišnico Murska Sobota (SB MS). Podatki izvirajo iz rednega dela obeh laboratorijev.

Raziskava ima dva dela, ki se časovno deloma prekrivata, vendar so bili podatki iz MBL neodvisno analizirani za prvi in drugi del, kar je pomembno zaradi drugečnega izključevanja ponovnih izolatov.

V prvem delu raziskave smo šteli tako občutljive kot proti karbapenemom odporne prve izolate *A. baumannii* v Podravski in Pomurski regiji za obdobje od 1. 1. 2015 do 31. 12. 2022 (8 let) ter izračunali vsakoletni delež CRAb.

V drugem delu raziskave smo analizirali samo izolate CRAb (na karbapeneme občutljive izolate smo izključili) v dvoletnem obdobju od 1. 8. 2020 do 31. 7. 2022. Obdobje dveh let smo izbrali tako, da smo zajeli začetek naraščanja primerov covid-19 jeseni 2020 in vrhova primerov ob prehodu let 2020 v 2021 ter 2021 v 2022. Šteli smo le prvi izolat CRAb pri vsakem pacientu in rezultate predstavili po mesecih glede na tip kužnine (nadzorne in klinične kužnine) ter v skupini izolatov iz kliničnih kužnin glede na vrsto klinične kužnine. Število pacientov s CRAb smo prikazali tudi za najbolj obremenjene oddelke s CRAb.

Vzporedno s številom CRAb smo na dveh slikah prikazali tudi krivuljo pacientov s covidom-19. Podatki o številu teh pacientov izvirajo iz evidenc UKC MB in SB MS o številu pacientov s covidom-19 v času pandemije.

Natančneje smo predstavili podatke za UKC MB v obdobju od 1. 8. 2020 do 31. 7. 2022, ko smo v bolnišnici obravnavali izbruh CRAb-CP. Prikazali smo potek izbruha in zaježitvene ukrepe za obvladovanje CRAb-CP.

REZULTATI

Prvi del raziskave (*A. baumannii* – občutljivi in odporni izolati – 2015–2022)

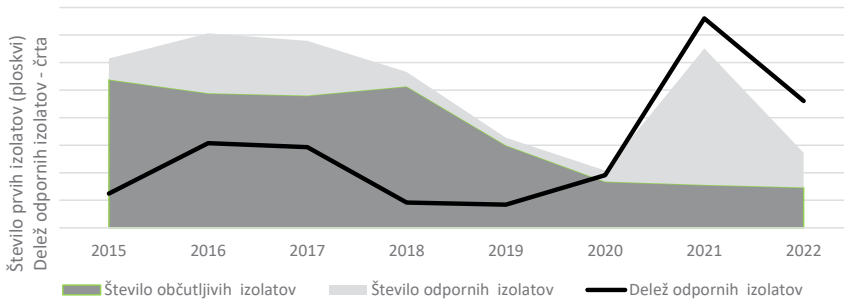
Število izolatov *A. baumannii* in občutljivost/odpornost za karbapeneme smo predstavili v Preglednici 1. Nihanja (iste številke kot v Preglednici 1) smo nazorno prikazali na Sliki 1 – Podravska regija in Sliki 2 – Pomurska regija. Ugotovili smo, da se je CRAB pojavljal že v letih od 2015 do 2020, vendar je bilo letno število večinoma majhno; v letu 2019, zadnjem letu pred pandemijo covid-19, je doseglo 9 primerov CRAB v Podravski in 11 v Pomurski regiji.

Preglednica 1. Število občutljivih in proti karbapenemom odpornih prvih izolatov *A. baumannii* v letih 2015–2022 v Podravski in Pomurski regiji ter odstotek odpornosti (%).

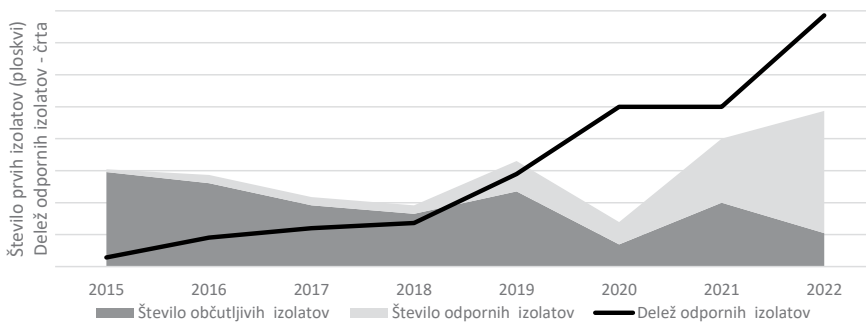
Leto	Podravska regija				Pomurska regija			
	Št. občutljivih (S) izolatov	Št. odpornih (R) izolatov	Št. vseh izolatov (S in R)	Ods. odpornih (R) izolatov	Št. občutljivih (S) izolatov	Št. odpornih (R) izolatov	Št. vseh izolatov (S in R)	Ods. odpornih (R) izolatov
2015	176	25	201	12 %	34	1	35	3 %
2016	160	71	231	31 %	30	3	33	9 %
2017	157	65	222	29 %	22	3	25	12 %
2018	168	17	185	9 %	19	3	22	14 %
2019	98	9	107	8 %	27	11	38	29 %
2020	55	13	68	19 %	8	8	16	50 %
2021	51	162	213	76 %	23	23	46	50 %
2022	48	41	89	46 %	12	44	56	79 %
Skupaj	913*	403*	1316*		175*	96*	271*	

*Po podatkih statističnega urada (za število prebivalcev je bil uporabljen podatek iz leta 2021) so incidenčne stopnje (IS) navedenih števil na 100.000 prebivalcev, zaporedoma – Podravska regija/Pomurska regija – naslednje: IS občutljivih izolatov *A. baumannii* je 279/153, IS CRAB je 123/84, IS vseh izolatov *A. baumannii* je 401/236.

Slika 1. Podravska regija – število izolatov in delež odpornosti *A. baumannii*, 2015–2022.



Slika 2. Pomurska regija – število izolatov in deleži odpornosti *A. baumannii*, 2015–2022.



V letu 2020 se je v primerjavi z 2019 število prvih okužb z *A. baumannii* zmanjšalo, število okužb s CRAb pa ostalo približno enako. V 2021 se je v primerjavi z 2020 v obeh regijah zelo povečalo število prvih okužb z *A. baumannii*. V Podravske regiji se je močno povečal delež CRAb (z 19 % v 2020 na 76 % v 2021). V 2022 se je v Podravske regiji število prvih okužb z *A. baumannii* zmanjšalo, zmanjšal se je tudi delež CRAb (na 46 %). V Pomurske regiji sta se leta 2022 povečala tako število okužb z *A. baumannii* kot tudi delež CRAb; slednji je bil v obdobju 2015–2022 najvišji in je znašal 79 %.

Drugi del raziskave (samo izolati CRAb v času pandemije od 1. 8. 2020 do 31. 7. 2022)

Število kliničnih in nadzornih izolatov CRAb v Podravske in Pomurske regiji v obdobju od 1. 8. 2020 do 31. 7. 2022 smo predstavili v Preglednici 2 in na slikah z isto vsebino.

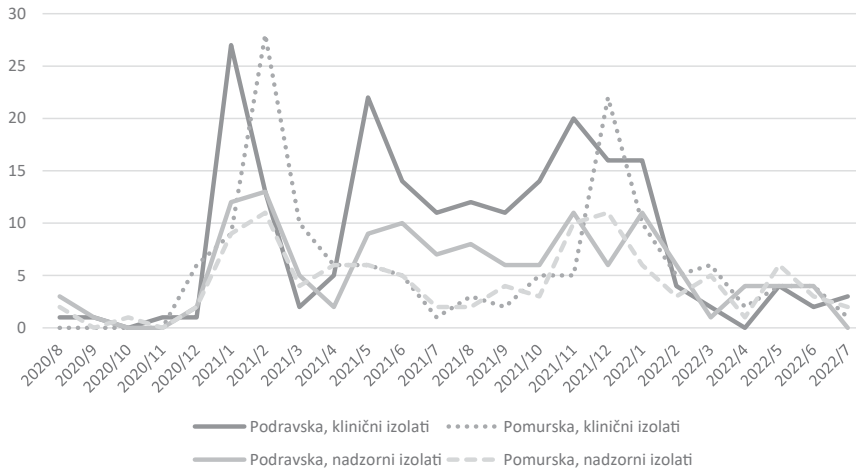
Preglednica 2. Število kliničnih in nadzornih izolatov CRAb v Podravski in Pomurski regiji v obdobju od 1. 8. 2020 do 31. 7. 2022.

	Regija in vrsta kužnine z izolatom CRAb					
	Podravska, klinični izolati	Podravska, nadzorni izolati	Podravska, vsi izolati	Pomurska, klinični izolati	Pomurska, nadzorni izolati	Pomurska, vsi izolati
2020/8	1	3	4	0	2	2
2020/9	1	1	2	0	0	0
2020/10	0	0	0	0	1	1
2020/11	1	0	1	0	0	0
2020/12	1	2	3	6	2	8
2021/1	27	12	39	9	9	18
2021/2	13	13	26	28	11	39
2021/3	2	5	7	10	4	14
2021/4	5	2	7	6	6	12
2021/5	22	9	31	6	6	12
2021/6	14	10	24	5	5	10
2021/7	11	7	18	1	2	3
2021/8	12	8	20	3	2	5
2021/9	11	6	17	2	4	6
2021/10	14	6	20	5	3	8
2021/11	20	11	31	5	10	15
2021/12	16	6	22	22	11	33
2022/1	16	11	27	10	6	16
2022/2	4	6	10	5	3	8
2022/3	2	1	3	6	5	11
2022/4	0	4	4	2	1	3
2022/5	4	4	8	4	6	10
2022/6	2	4	6	4	3	7
2022/7	3	0	3	1	2	3
SKUPAJ	202	131	333	140	104	244

Sprva se je povečalo število nosilcev, čemur je zelo hitro sledilo tudi večje število okužb s CRAb. V opredeljenem dvoletnem obdobju izbruha smo osamili CRAb pri kar 577 bolnikih, približno pri dveh tretjinah je šlo za klinične kužnine.

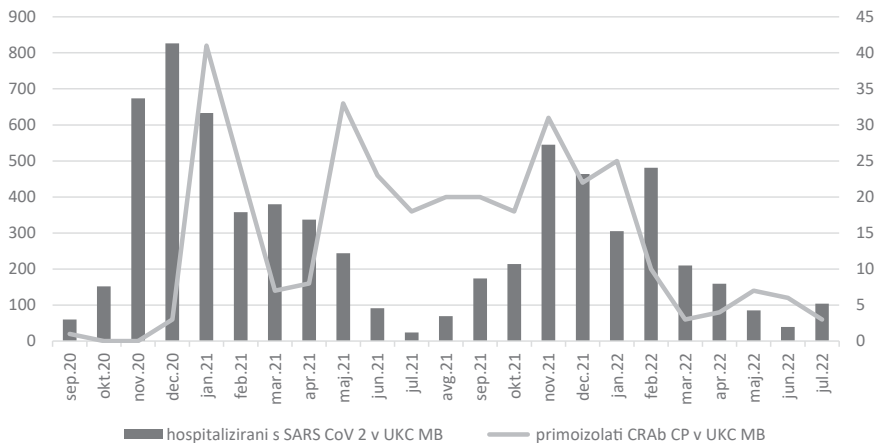
Na Sliki 3 smo za obe regiji hkrati prikazali število izolatov CRAb v Podravju in Pomurju po mesecih v času od 1. 8. 2020 do 31. 7. 2022. Ločeno smo prikazali klinične in nadzorne izolate.

Slika 3. Število prvih izolatov CRAb v Podravski in Pomurski regiji iz nadzornih in kliničnih kužnin po mesecih (1. 8. 2020 do 31. 7. 2022) – primerjava časovnega poteka v regijah.

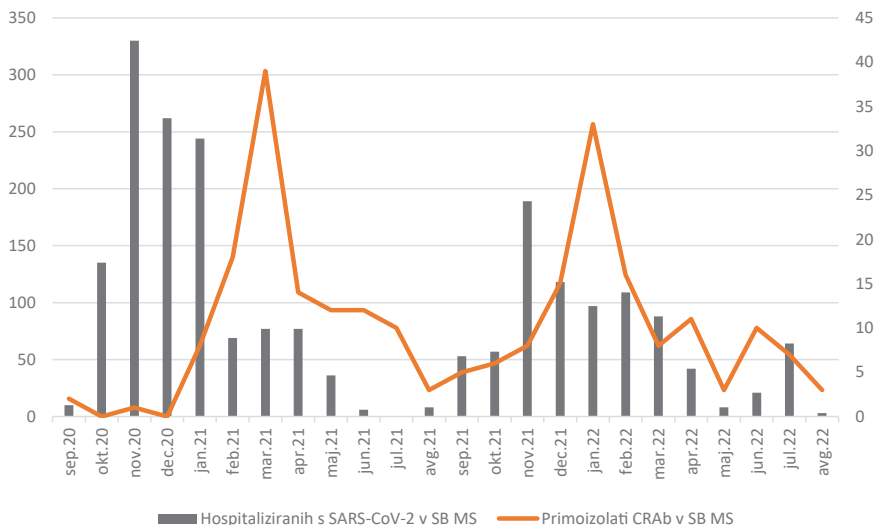


Slika 4 za Podravje in Slika 5 za Pomurje hkrati prikazujeta regijsko število primerov covid-19 (stolpci) in število izolatov CRAb ali CRAb-CP.

Slika 4. Število izolatov (klinične in nadzorne kužnine) CRAb-CP in število pacientov, okuženih s SARS-CoV-2, v UKC MB v obdobju od 1. 8. 2020 do 31. 7. 2022.



Slika 5. Število izolatov (klinične in nadzorne kužnine) CRAB in število pacientov, okuženih s SARS-CoV-2, v SB MS v obdobju od 1. 8. 2020 do 31. 7. 2022.



Krivulje so nekoliko različne. Za večjo preglednost smo uporabili različno velikost osi covid-19, vendar pa je jasno vidno pravilo, da naraščanju števila primerov covid-19 z večjo ali manjšo zakasnitvijo sledi naraščanje števila izolatov CRAB/CRAB-CP.

Preglednica 3 vsebuje število prvih kliničnih izolatov CRAB glede na izvorno kužnino (vzorec) za obe regiji. Pri prvem izolatu bolnika so močno prevladovali vzorci dihal. Neredko so bile hemokulture pri pacientu pozitivne šele pozneje.

Preglednica 3. Število prvih kliničnih izolatov CRAB glede na kužnino, izvor izolata, v obdobju od 1. 8. 2020 do 31. 7. 2022 v Podravski in Pomurski regiji (kužnine so strnjene v skupine).

	Podravska regija		Pomurska regija	
	Število kužnin	Delež v odstotkih	Število kužnin	Delež v odstotkih
Dihala*	130	64,4 %	115	82,1 %
Mehka tkiva (npr. rane, abscesi)	13	6,4 %	11	7,9 %
Seč	28	13,9 %	10	7,1 %
Kri (HK) in žilni katetri**	31	15,3 %	4	2,9 %
Skupaj	202	100,0 %	140	100,0 %

* Prevladujoči vzorec: aspirat traheje.

**Preglednica prikazuje prve klinične izolate vrste – mnogi pacienti so imeli pozitivno hemokulturo s CRAB pozneje, v prvem vzorcu, zato te kužnine v Preglednici 3 niso zajete.

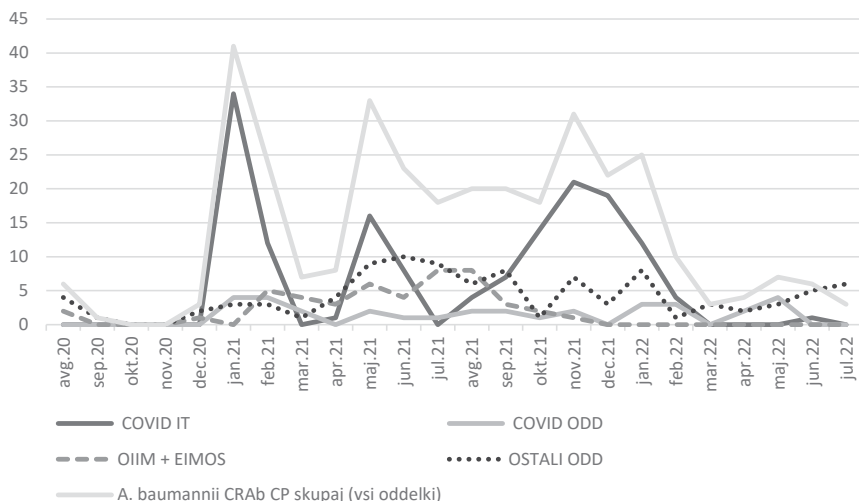
Obremenitev različnih oddelkov in ukrepi

V UKC MB in SB MS je epidemiji covid-19 sledila tudi epidemija VOB, najizraziteje CRAb. V obeh regijah so bili najbolj obremenjeni oddelki za intenzivno terapijo, COVID IT, neintenzivni covidni oddelki (COVID ODD), poleg njih oddelki za infekcijske bolezni in drugi neintenzivni internistični oddelki, vsaj posamezni primeri pa so bili zaznani na večini oddelkov.

Za ilustracijo smo na Sliki 6 prikazali časovni potek števila izolatov CRAb-CP na najbolj obremenjenih oddelkih UKC MB.

Najbolj obremenjen oddelek UKC MB in tudi izvorni oddelek izbruha je bil COVID IT. V prvem valu covid-19 smo v povezavi s COVID IT zasledili posamezne primere VOB. Sledilo je krajše obdobje zatišja, povezano z upadom števila pacientov s covidom-19. Z drugim valom pa je sprva posameznim primerom sledilo izjemno naraščanje različnih VOB januarja 2021, med katerimi je veliko večino predstavljal CRAb-CP.

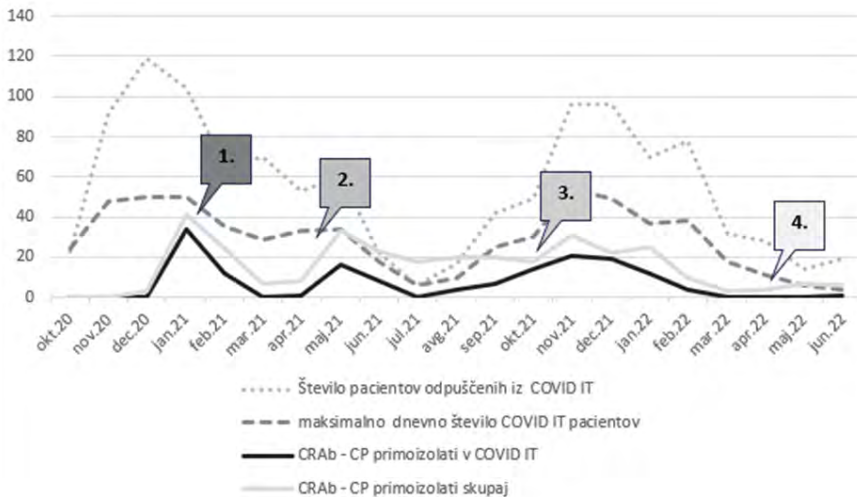
Slika 6. Časovna porazdelitev CRAb-CP na najbolj obremenjenih oddelkih UKC MB.



Legenda: COVID IT – intenzivni covidni oddelek, OIIM – Oddelek za intenzivno interno medicino, EIMOS – Enota za intenzivno medicino operativnih strok, COVID ODD – neintenzivni covidni oddelki.

Na Sliki 7 smo prikazali časovnico specifičnih ukrepov/dogodkov v COVID IT UKC MB s hkratnim prikazom gibanja primerov covid-19 in izolatov CRAb. Specifične ukrepe smo navedli v legendi Slike 7.

Slika 7. UKC MB – obremenjenost oddelka COVID IT s pacienti s covidom-19 in število prvih izolatov CRAb-CP, podana je časovnica ukrepov (dogodkov) od 1– 4.



1. dogodek: Zelo motivirano osebje v COVID IT. Podpora strokovnega direktorja. Intenzivne delavnice hospitalne higijene. Intenzivirano čiščenje in dezinfekcija. Stop dvojnimi rokavicami (uradno nikoli dovoljene). Dnevna prisotnost diplomirane medicinske sestre Enote za obvladovanje bolnišničnih okužb (EOBO) v COVID IT. Smotno predpisovanje antibiotikov. Specializant infektologije del ekipe. Sprememba v algoritmu predpisovanja antibiotikov (kriteriji za uvedbo, okužba domačega okolja/v bolnišnici pridobljena, omejena uporaba karbapenemov).
2. dogodek: Menjava osebja (trimesečni cikel). Padec motivacije. Diplomirana medicinska sestra EOBO ni več prisotna vsakodnevno. Specializant infektologije ni več del ekipe.
3. dogodek: Ponovne delavnice hospitalne higijene. Vodenje evidence poslednosti higijene rok/roka-
vic. Enkrat tedensko prisotnost diplomirane medicinske sestre EOBO.
4. dogodek: Oblikovana stalna ekipa s stalnim specialistom infektologije.

Ukrepi za preprečevanje pojava in širjenja CRAb med epidemijo covid-19 so bili v SB MS podobni kot v UKC MB. Ob standardnih ukrepih za preprečevanje covid-19 sta sestra za obvladovanje bolnišničnih okužb (SOBO) in zdravnik za obvladovanje bolnišničnih okužb (ZOBO) iz mikrobiološkega laboratorija NLZOH Murska Sobota dnevno prejela poročila o vseh VOB v bolnišnici. Sledile so individualne konzultacije na oddelkih o postopkih osamitve bolnikov, pravilni uporabi osebne varovalne opreme, higieni rok, čiščenju bolnikove okolice, prostorov. Poseben poudarek je bil namenjen izobraževanju osebja, ki se je ukvarjalo z bolniki s covidom-19. Na oddelkih so bile imenovane diplomirane medicinske sestre, ki so skrbele za nadzor nad izvajanjem ukrepov za preprečevanje širjenja VOB. Za zdravljenje bolnikov, okuženih s CRAb, so bili dnevno na voljo infektologi.

RAZPRAVA

V času, ko se je Slovenija spopadala s covidom-19, sta obe ustanovi, UKC MB in SB MS, imeli izjemno veliko število bolnikov s to boleznijo. UKC MB je bil drugi največji covidni center v državi z maksimalno 56 posteljami v COVID IT in s praktično ohranjenimi posteljnimi kapacitetami v obstoječih enotah intenzivne terapije. SB MS je prav tako močno preseгла svoje kapacitete. Tako je bilo na primer novembra 2020 v SB MS hospitaliziranih 330 bolnikov s covidom-19, kar je bilo sicer v prejšnjih letih običajno število vseh hospitaliziranih bolnikov v celotni bolnišnici. V enoti intenzivne terapije je število zdravljenih bolnikov presegló trikratno število predvidenih postelj za najtežje bolnike.

Obstoječi prostorski in kadrovske problemi so se z ustanovitvijo covidnih oddelkov dodatno razgalili in stopnjevali. S tem so se zmanjšale možnosti za preprečevanje in obvladovanje širjenja VOB ter preprečevanje okužb, ki jih te povzročajo.

COVID IT v UKC MB je tako gostoval v različnih nenamenskih prostorih, razdeljen na maksimalno tri podenote, ki so bile razporejene po prostorih bolnišnice tako, da bi čim manj ovirale delo preostalih oddelkov. Zaradi prilagajanja številu pacientov in razpoložljivemu osebju ter rednim bolnišničnim programom, ki so se v spremenljivih obsegih med epidemijo izvajali v bolnišnici, se je COVID IT v času od marca 2020 do maja 2022 preselil enajstkrat. Ker sta obstoječi enoti intenzivne terapije delovali v skoraj nezmanjšanem obsegu, je bilo potrebno za delovanje COVID IT z drugih oddelkov zagotoviti zadostno število zdravstvenega osebja, ki pa je imelo omejene izkušnje na področju zdravljenja in oskrbe kritično bolnih. Jedro je tako tvorilo osebje iz obstoječih enot intenzivne terapije, večino pa so predstavljali zdravstveni delavci, ki so v povprečju na COVID IT delali le tri mesece. Prvotno med osebjem tudi ni bilo infektologa ali specializanta infektologije. Od marca 2020 do maja 2022 je tako v COVID IT delalo 120 zdravnikov in 185 diplomiranih medicinskih sester oziroma zdravstvenikov.

Intenzivnih oddelkov v SB MS pa prostorsko niso mogli razširiti, čeprav je v enoti intenzivne terapije število zdravljenih bolnikov presegló trikratno število predvidenih postelj za najtežje bolnike. Z zdravljenjem bolnikov s covidom-19 so se zaradi izrazitega pomanjkanja osebja ukvarjali zdravniki različnih specializacij.

Pri usposabljanju za pravilno uporabo osebne varovalne opreme (OVO) smo od vsega začetka posebno pozornost namenjali preprečevanju širjenja VOB in poskušali zavest o pomembnosti tega prenesti tudi na zaposlene. A strah pred okužbo, izjemno stresne situacije, pomanjkanje izkušenj, huda preobremenjenost, ki je vodila v izgorelost in naveličanost, ter navsezadnje slabe prakse, ki so jih prikazovali svetovni mediji, so povzročili, da se je pri uporabi OVO pogosto pozabljalo na navodila o preprečevanju širjenja VOB.

To je v povezavi z neustreznimi in premajhnimi prostori, z malo možnostmi za kontaktno osamitev nosilcev, velikim številom pacientov ter velikim antibiotičnim pritiskom neizogibno vodilo v pojav in širjenje VOB.

Pacienti s covidom-19, ki so se zdravili v COVID IT v UKC MB, so zdravljenje praviloma nadaljevali na COVID ODD, nato pa med hospitalizacijo včasih tudi na drugih oddelkih UKC MB. Nekateri pa so bili kmalu po odpustu znova sprejeti na različne oddelke UKC MB. Tako so bili CRAB-CP izpostavljeni tudi ostali oddelki, na

katerih so se v posameznih primerih pojavila manjša sekundarna žarišča, kar je bilo najbolj očitno poleti 2021. Najverjetneje sta bila razloga prav tako prostorska stiska in predvsem pomanjkanje zdravstvenega osebja.

Podobni razlogi kot v UKC MB so botrovali naraščanju CRAb v SB MS in posledično v Pomurski regiji.

Opisana izbruha še enkrat več dokazujeta velik pomen ustreznih bolnišničnih prostorov in zadostnega števila ustrezno usposobljenih, ozaveščenih in zadovoljnih zaposlenih v boju proti širjenju VOB, saj zgolj trud bolnišničnih ekip za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb ob slabih bolnišničnih namestitvenih zmožnostih ter številčno podhranjenem in nemotiviranem zdravstvenem osebju ne zadošča za uspešno zoperstavljanje pandemiji VOB.

Ker se kadrovska in prostorska situacija zaenkrat še nista izboljšali, ostajamo močno ogroženi. CRAb je pokazal, kako težko se bo zoperstaviti VOB v morebitnih podobnih okoliščinah.

LITERATURA

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings – 8 December 2016. [internet] Stockholm: ECDC, 2016 [cited 2023 Jul 27]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessmentcarbapenem-resistant-acinetobacter-baumannii-healthcare>.
2. Antunes L, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. [internet] Pathog Dis. 2014;71(3):292–301 [cited 2023 Oct 4]. Dostopno na: <https://academic.oup.com/femspd/article/71/3/292/475786?login=true>.
3. Štrumbelj I, Mateja P, Lejko-Zupanc T. Enterobakterije, *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeruginosa* – označevanje večkratno odpornih izolatov in okrajšave preiskav nadzornih kužnin. Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti na protimikrobna zdravila; 2015 [cited 2023 Jul 15]. Dostopno na: <https://imi.si/wp-content/uploads/2022/03/Izd001OznakeokrajaveinpreiskavenaodporneGNB.pdf>.
4. Kinross P, Gagliotti C, Merk H, Plachouras D, Monnet Dominique L, Hogberg Liselotte D, EARS-Net Study Group. Large increase in bloodstream infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter* species during the first 2 years of the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021. Euro Surveill. 2022;27(46):pii=2200845 [cited 2023 Jul 27]. Dostopno na: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200845>.
5. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. [PLoS- One. 2021;16(5):e0251170 [cited 2023 Jul 27] Dostopno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0251170>.
6. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 – 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023 [2023 Oct 12]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>.

Obvladovanje okužb, ki jih povzročijo proti vankomicinom odporni enterokoki, v Splošni bolnišnici Jesenice

Infection control of vancomycin-resistant enterococci in General hospital of Jesenice

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: proti vankomicinu odporni enterokoki (VRE), kolonizacija, strategije preprečevanja okužb, povezanih z zdravstvom

Izhodišča: Proti vankomicinu odporni enterokoki (VRE) povzročajo okužbe, povezane z zdravstvom (OPZ). Razumevanje epidemiologije prenosa VRE v zdravstvenih ustanovah in dejavnikov tveganja za kolonizacijo in okužbe je ključnega pomena za preprečevanje okužb.

Metoda: Pregledali smo mikrobiološke rezultate hospitaliziranih pacientov endokrinološkega oddelka Splošne bolnišnice Jesenice v prvih treh mesecih leta 2023 in poti možnega širjenja bakterije.

Rezultati: V proučevanem obdobju je bilo na oddelku hospitaliziranih 362 pacientov, od tega jih je bilo 11 (3 %) koloniziranih z bakterijo *Enterococcus faecium* (VRE). VRE smo zaznali v nadzornih kužninah, okužb s to bakterijo ni bilo. Pet pacientov (45,4 %) je kolonizacijo z VRE pridobilo v bolnišnici, štirje med njimi so se kolonizirali na endokrinološkem oddelku, en pacient se je koloniziral na intenzivnem oddelku. Štirje pacienti (36,4 %) so bili z bakterijo VRE kolonizirani že ob sprejemu. Za dva pacienta (18,2 %), ki sta imela ob sprejemu neznan status, se ne ve, ali sta bila kolonizirana že ob sprejemu ali sta se kolonizirala med hospitalizacijo. Predvidevamo, da se je prvi kolonizirani pacient na oddelku koloniziral od sosedu v skupni sobi, za katerega status ni bil znan. Zadnjemu koloniziranemu pacientu na oddelku ob sprejemu niso bile odvzete nadzorne kužnine, saj ni imel dejavnikov tveganja. Sprejet je bil v očiščeno sobo, v kateri je predhodno ležal z VRE koloniziran pacient.

Razprava: Zaznali smo bliskovito širjenje kolonizacije z VRE na oddelku. Predvidevamo, da so glavni vzrok širjenja kolonizacij VRE neustrezne prostorske razmere. Strategije preprečevanja in obvladovanja okužb v bolnišnici vključujejo higieno rok, aktivno iskanje nosilcev, smotrno rabo antibiotikov, izolacijo stikov in čiščenje okolja, kar dokazano zmanjša kolonizacijo in okužbo z VRE.

¹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Gosposvetska 12, 4000 Kranj

² Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice
Korespondenca: irena.grmek.kosnik@nlzoh.si

Zaključek: Zavedanje dejavnikov in strogo preventivno ukrepanje lahko prepreči okužbe in izbruhe VRE. Kolonizacija z VRE je resno opozorilo za tveganje okužb, zato imajo nadzorne kužnine veliko dodano vrednost.

ABSTRACT

KEY WORDS: Vancomycin-resistant enterococci, VRE, colonization, strategies to prevent healthcare-associated infections

Background: Vancomycin-resistant enterococci (VRE) cause healthcare-associated infections (HAIs). Understanding the epidemiology of VRE transmission in healthcare settings and the risk factors for colonization and infection is critical for infection prevention.

Method: We reviewed the microbiological results of hospitalized patients of the Endocrinology Department of the Jesenice General Hospital in the first three months of 2023 and the possible spread of bacteria.

Results: During the mentioned period, 362 patients were hospitalized in the mentioned department, of which 11 (3 %) were colonized with VRE. The VRE bacterium was detected in the control samples, there were no infections with this bacterium.

Five patients (45,4 %) most likely acquired VRE colonization in the hospital, of these five, four were colonized in the Endocrinology Department, and one patient was colonized in the Intensive Care Unit. Four patients were already colonized with the VRE bacteria upon admission. For two patients (18 %) who did not have a known VRE carrier status at admission, it is not known whether they were already colonized at admission or colonized during hospitalization. We hypothesize that the first patient colonized from a patient in the same room whose VRE status was unknown. We also do not know where the last colonized patient in the ward was colonized. After admission, the surveillance culture was not taken from him because he had no risk factors, but he was admitted to a cleaned room in which a VRE-colonized patient had previously been lying.

Discussion: We detected a rapid spread of colonization with VRE in the ward. The patients remained colonized, there were no infections. We assume that the main cause of the spread of VRE colonization in our case is inadequate spatial conditions. Infection prevention and control strategies in the hospital include hand hygiene, active search for carriers, antibiotics stewardship, contact isolation and environmental cleaning, which have been shown to reduce VRE colonization and infection.

Conclusion: Awareness of the factors and strict preventive measures can prevent VRE infections and outbreaks. Colonization with VRE is a serious warning for the risk of infections, so surveillance cultures have a great added value.

UVOD

Proti vankomicinu odporni enterokoki (VRE) so bakterije, ki povzročajo okužbe, povezane z zdravstvom (OPZ), te pa je zaradi odpornosti bakterije na številne antibiotike težko zdraviti. Razumevanje epidemiologije prenosa VRE v zdravstvenih ustanovah in dejavnikov tveganja za kolonizacijo in okužbe je ključnega pomena za preprečevanje okužb. Strategije obvladovanja okužb, ki upoštevajo značilnosti

bolnikov, potrebe bolnišnic in razpoložljive vire, so ključne pri obvladovanju okužb z VRE.

Uporaba nadzornih kužnin in previdnostnih ukrepov ima v endemičnih okoljih spremenljivo učinkovitost. Higiena rok, umivanje s klorheksidinom, čiščenje okolja in smotrna raba antibiotikov so glavne komponente programa preprečevanja in nadzora VRE ter drugih večkratno odpornih bakterij. Obvladovanje okužb z VRE vključuje takojšnje testiranje občutljivosti, ustrezno izbiro protimikrobne terapije in iskanje izvora z nadzornimi kužninami (1).

Enterokoki so pogosto kolonizirajoče bakterije, ki večinoma prebivajo v človeških prebavilih in lahko vztrajajo v bolnišničnem okolju. Kolonizacija z VRE pogosto vodi v okužbo. Asimptomatska kolonizacija prebavil je pogostejša od klinično prepoznane okužbe v razmerju 10 : 1. Dejavniki tveganja za kolonizacijo z VRE vključujejo uporabo antibiotikov med sprejemom, operacijo, dializo in odpustom v drugo zdravstveno ustanovo. Kolonizacija lahko traja več mesecev ali let (2).

V Splošni bolnišnici Jesenice (SBJ) smo se z izbruhom VRE in njegovim obvladovanjem prvič srečali v letu 2007 (3, 4). Sev *Enterococcus faecium* VRE je bil vnesen z bolnikom, ki je bil premeščen iz bolnišnice iz osrednje slovenske regije. Sledil je izbruh, v katerem smo kolonizacijo z VRE ugotovili pri devetih bolnikih. V bolnišnici smo pripravili standarde in druga navodila za obvladovanje VRE, v katerih smo med drugim opredelili dejavnike tveganja za ugotavljanje VRE in osamitev bolnikov. Ukrepi so bili učinkoviti, v mesecu in pol nam je uspelo izbruh omejiti. Ker se ni ponovil, smo po nekaj letih dejavnike tveganja spremenili in ugotavljanje VRE izvajali le pri pacientih, ki so bili premeščeni iz določenih bolnišnic, iz katerih so občasno poročali o VRE, in pri bolnikih, pri katerih je bila bakterija VRE ugotovljena v preteklosti.

V literaturi smo prikazali tudi izbruh *E. faecium* VRE v SBJ konec leta 2014 (5). V prvih treh mesecih letošnjega leta (2023) pa smo na endokrinološkem oddelku znova zaznali pojavljanje in širjenje VRE koloniziranih pacientov. V prispevku predstavljamo tako potek kolonizacij pacientov na oddelku kot prikaz podobnih primerov v literaturi ter razpravljamo o smiselnosti aktivnega nadzovanja te bakterije.

MATERIALI IN METODE

Splošna bolnišnica Jesenice (SBJ) je regijska bolnišnica z 239 posteljami in petimi oddelki: internističnim, kirurškim, ginekološko-porodnim, pediatričnim in dnevnim oddelkom. Bolnišnica pokriva populacijo 190.000 ljudi. Ima dve intenzivni enoti v sklopu internega in kirurškega oddelka, skupaj z desetimi posteljami. Leta 2022 je bilo v bolnišnici 13.283 sprejemov in 45.805 bolniško oskrbnih dni. Zasedenost je bila 61,22 %. Z uporabo laboratorijskega informacijskega sistema MBL (SRC Infonet, Kranj, Slovenija) smo pridobili podatke o sevih VRE, osamljenih pri bolnikih, obravnavanih v SBJ od 1. 1. 2023 do 31. 3. 2023. Podatke o bolnikih z izolati VRE smo pridobili iz dokumentacije SBJ in bolnišničnega informacijskega sistema BIRPIS verzija 16.1.1.175 (SRC Infonet, Kranj, Slovenija). Mikrobiološke preiskave kužnin smo opravili v OMM Kranj, NLZOH, z izjemo nadzornih kužnin (razen nadzornih kužnin centralne intenzivne terapije), ki so jih opravili v mikrobiološkem laboratoriju Splošne bolnišnice Slovenj Gradec. Upoštevali smo VRE, osamljene iz nadzornih ali iz drugih kužnin, ki so bile poslone na mikrobiološko diagnostiko. Nadzorne kužnine smo nasadili na selektivno gojišče za VREA-C (Chromagar, Sprin-

gfield) in na agar s feniletilnim alkoholom, ki zavre rast po Gramu negativnih bakterij, z diskom vankomicina pred obogatitvijo v gojišču VRE bujon in po njej. Seve, sumljive za *E. faecium* in *Enterococcus faecalis*, smo identificirali z metodo masne spektrometrije MALDI-TOF MS (angl. *Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry*, Bruker MALDI Biotyper, Bruker Daltonics, Bremen, Nemčija). Občutljivost sevov smo določili z metodo difuzije antibiotika v agarju z diski po priporočilih evropskega združenja EUCAST (6).

REZULTATI

V proučevanem obdobju je bilo na endokrinološkem oddelku hospitaliziranih 362 pacientov, od tega jih je bilo 11 (3 %) koloniziranih z *Enterococcus faecium*, odpornim proti vankomicinu (VRE). Podatke o kolonizaciji prikazujemo v Preglednici 1.

Preglednica 1. Potek kolonizacij z VRE na endokrinološkem oddelku SB Jesenice (1. 1. 2023 do 31. 3. 2023).

Pacienti	Status VRE ob sprejemu	Sprejem	Prvotni oddelek	Endokrinološki oddelek	Datum poz. brisa
1.	Neg. bris ob sprejemu.	23. 1. 2023	Polintenzivna enota	6. 2. 2023 premeščen v petposteljno sobo 113	14. 2. 2023
2.	Neznani status ob sprejemu. Terapija z vankomicinom.	23. 1. 2023	Endokrinološki odd.	23. 1. 2023 v petposteljni sobi 113	16. 2. 2023
3.	Poz. status ob sprejemu	2. 2. 2023	Polintenzivna enota, nato interni intenzivni odd.	15. 2. 2023 ustrezno kohortno nameščen v petposteljno sobo 112	2. 2. 2023
4.	Poz. status ob sprejemu	15. 2. 2023	Endokrinološki odd.	15. 2. 2023 ustrezno kohortno nameščen v petposteljno sobo 112	15. 2. 2023
5.	Neg. bris ob sprejemu	31. 1. 2023	Endokrinološki odd.	31. 1. 2023 na endokrinološkem odd. v petposteljni sobi 113 do 17. 2. 2023	3. 3. 2023
6.	Neg. bris ob sprejemu	15. 2. 2023	Endokrinološki odd.	17. 2. 2023 premeščen v petposteljno sobo 112 endokrinološkega odd.	23. 2. 2023
7.	Neg. bris ob sprejemu	29. 1. 2023	Endokrinološki odd.	Od 29. 1. 2023 do 23. 2. v petposteljni sobi 112 endokrinološkega odd.	21. 2. 2023
8.	Poz. status ob sprejemu	27. 2. 2023	Endokrinološki odd.	27. 2. 2023 ustrezno kohortno nameščen na endokrinološkem odd.	1. 3. 2023
9.	Neg. bris ob sprejemu	17. 2. 2023	Intenzivni odd.	21. 3. 2023 ustrezno kohortno nameščen na endokrinološkem odd.	21. 3. 2023

Pacienti	Status VRE ob sprejemu	Sprejem	Prvotni oddelek	Endokrinološki oddelek	Datum poz. brisa
10.	Poz. status ob sprejemu	7. 3. 2023	Endokrinološki odd.	7. 3. 2023 Ustrezno kohortno nameščen v petposteljni sobi 109 na endokrinološkem odd.	10. 3. 2023
11.	Neznani status ob sprejemu	6. 3. 2023	Endokrinološki odd.	6. 3. 2023 nameščen v očiščeno sobo 112 na endokrinološkem odd.	9. 3. 2023

Legenda:

Rumeno označene celice kažejo na prenos na endokrinološkem oddelku.

Oranžne celice označujejo paciente, ki so imeli pozitivne kužnine VRE že ob sprejemu v bolnišnico.

Zelene celice označujejo paciente, ki so se z bakterijo VRE okužili med hospitalizacijo na drugih oddelkih in so bili kohortno nameščeni na endokrinološki oddelek.

Neobarvane celice označujejo paciente, katerih status ob sprejemu ni bil znan oz. nadzorne kužnine ob sprejemu niso bile odvzete.

Pet pacientov (45,4 %) je kolonizacijo z VRE pridobilo v bolnišnici, od teh petih so se štirje kolonizirali na endokrinološkem oddelku, en pacient se je koloniziral na intenzivnem oddelku. Štirje pacienti (36,4 %) so bili z bakterijo VRE kolonizirani že ob sprejemu. Zaradi pomanjkanja izolacijskih sob so bili ustrezno kohortno izolirani na endokrinološkem oddelku.

Za dva pacienta (18,2 %), ki sta imela ob sprejemu neznan status, se ne ve, ali sta bila že kolonizirana ob sprejemu ali sta se kolonizirala med hospitalizacijo. Predvidevamo, da se je prvi kolonizirani pacient na oddelku koloniziral od sosedu v skupni sobi, za katerega status ni bil znan. Prvi pozitivni VRE-pacient na endokrinološkem oddelku je bil na oddelku sprejet iz polintenzivne enote. Ob sprejemu v bolnišnico, kamor je prišel iz doma starejših občanov, je imel negativne nadzorne kužnine. Na oddelku je bival v 5-posteljni sobi 113, zraven pacienta, katerega status ni bil znan, je pa prejemal vankomicin za zdravljenje okužbe sečil, in za katerega se je pozneje izkazalo, da je VRE-pozitiven.

Zadnjemu koloniziranemu pacientu na oddelku nadzorne kužnine ob sprejemu niso bile odvzete, ker ni imel dejavnikov tveganja. Sprejet je bil v očiščeno sobo, v kateri je predhodno ležal z VRE koloniziran pacient.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČKI

V SB Jesenice smo se z izbruhom VRE prvič soočili v letu 2007. Izbruh je povzročil sev *E. faecium* vanA. Takrat smo določili ukrepe za obvladovanje VRE, vključno z opredelitvijo dejavnikov tveganja za ugotavljanje kolonizacije bolnikov z VRE (4). Ker se je število ugotovljenih nosilcev VRE po letu 2007 izrazito zmanjšalo, smo ugotavljanje nosilcev omejili (3, 4). V bolnišnici smo pred izbruhom 2014 imeli opredeljene dejavnike tveganja za ugotavljanje VRE ob sprejemu bolnikov, ki očitno niso zajeli vseh bolnikov z VRE (5). Zato vnosa VRE v bolnišnico nismo zaznali pravočasno. Konec leta 2014 smo imeli skupno 21 primerov. Dva bolnika sta bila predhodno hospitalizirana v drugi bolnišnici, 19 pa se jih je z VRE najverjetneje koloniziralo ali okužilo v SB Jesenice (5). Med sedmimi bolniki z VRE iz kliničnih kužnin je bila tudi bolnica z VRE-sepso, ugotovljeno decembra 2014, kar je bil prvi zaznani primer

invazivne okužbe, povzročene z VRE, v SB Jesenice. Invazivne okužbe z VRE so sicer v Sloveniji redke (5).

Na začetku leta 2023 smo se srečali s skokovitim širjenjem kolonizacije z VRE na endokrinološkem oddelku. Koloniziranih je bilo enajst pacientov, okužb pacientov z VRE ni bilo. Z analizo smo ugotovili, da se je pet pacientov koloniziralo v bolnišnici, od teh štirje na endokrinološkem oddelku, štirje pacienti so bili kolonizirani že ob sprejemu oz. so bakterijo prinesli od drugod. Za dva pacienta ne vemo, kje sta se kolonizirala, ker jima nadzorne kužnine ob sprejemu niso bile odvzete. Ta pacienta nista imela dejavnikov tveganja. Predvidevamo, da so glavni vzrok širjenja kolonizacij VRE neustrezne prostorske razmere. Na oddelku so namreč tri petposteljne sobe, ena štiriposteljna, ena triposteljna in dve dvoposteljni. Enoposteljnih sob ni. Največje tveganje za prenos mikroorganizmov pa predstavljajo skupna stranišča. Na oddelku so štiri skupna stranišča za paciente. Če so na oddelku kolonizirani pacienti, se stranišča označi, vendar pa bolniki to težko upoštevajo. Problem je tudi pomanjkanje negovalnega osebja in velik obrat študentov, ki pomagajo pri negi pacientov. Navsezadnje pa tudi pomanjkanje osebja, ki skrbi za čistočo bolnišnice. Bolnišnica ima zunanjšega izvajalca čiščenja, ki ga nadzira. Vendar so tudi na tem področju težave, ker gre za slabše plačana dela z velikimi menjavami osebja in številnimi odsotnostmi z delovnega mesta.

V Angliji so proučevali vpliv nove bolnišnice z enoposteljnimi sobami na onesnaženje okolja in pojavnost na vankomicin odporne kolonizacije ali okužbe z *Enterococcus faecium* (7). Cilj je bil raziskati vpliv selitve kardiotorakalne bolnišnice v nove prostore na stopnje onesnaženosti okolja in okužbe ali kolonizacije pacientov z VRE. Na prvotni lokaciji je okoljski pregled pokazal 29-odstotno pozitivnost VRE. Naslednji pregledi na novi lokaciji so skozi celotno trajanje študije (šest mesecev) pokazali znatno zmanjšanje pozitivnosti (1–6 %; $P < 0,0001$). Stopnje okužbe/kolonizacije z VRE so se na novi lokaciji v primerjavi s prvotno prepolovile (IRR: 0,56; 95-odstotni interval zaupanja: 0,38–0,84), v nasprotju s povečanjem v bližnji bolnišnici (1,62; 1,17–2,27) v primerjavi s prvotno lokacijo za isto časovno obdobje. Zaključek študije je bil, da je uporaba enoposteljnih sob prispeva k zmanjšanju onesnaženosti okolja z VRE ter zmanjšanju prenosov in izolacije VRE iz kliničnih vzorcev. Stroškovno učinkovitost bolnišnic z enoposteljnimi sobami pri zmanjševanju okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo, je potrebno oceniti v kontekstu operativnih stroškov nastajajoče pandemije in naraščajočih groženj protimikrobne odpornosti (7).

Razlikovanje med kolonizacijo in okužbo je izziv, zato je aktivni nadzor prva prednostna naloga pri obvladovanju okužb z VRE. Enterokoki so pogosto kolonizirajoče bakterije, ki večinoma prebivajo v človeških prebavilih in lahko vztrajajo v bolnišničnem okolju. Asimptomatska kolonizacija prebavil je pogostejša od klinično prepoznane okužbe v razmerju 10 : 1. Dejavniki tveganja za kolonizacijo z VRE vključujejo uporabo antibiotikov med sprejemom, operacijo, dializo in odpustom v drugo zdravstveno ustanovo (2). Kolonizacija lahko traja več mesecev ali let. Sistematični pregled je pokazal modelno ocenjeno mediano obdobja 26 tednov za odpravo kolonizacije z VRE (8).

Na vankomicin odporni sevi enterokokov so bili endemični v velikih bolnišnicah, poročali so tudi o epidemijah. Do prenosa VRE v zdravstvenem okolju lahko pride prek stika z zdravstvenimi delavci (ZD) in z okoljem. Pokazalo se je, da se VRE širi v bolnišnicah. Nedavna študija, ki je uporabila sekvenciranje celotnega genoma, je

razkrila prenose VRE, ki vključujejo ustanove za dolgotrajno oskrbo in bolnišnice (9).

Študija, v kateri so proučevali dejavnike, ki povzročajo preoblikovanje kolonizacije VRE v okužbo z VRE v enoti intenzivne nege, je potrdila, da je tveganje za razvoj okužbe med nosilci VRE več kot en teden statistično značilno ($p = 0,025$). Med 1730 bolniki, sprejetimi na intenzivno nego, je bilo ugotovljeno, da ima 101 (5,8 %) kolonizacijo VRE. Pri dvanajstih (11,8 %) bolnikih od 101, koloniziranega z VRE, se je razvila okužba z VRE. Med temi okuženimi bolniki jih je približno 56,4 % imelo okužbe sečil, 68,3 % pljučnico, 15,8 % okužbe na mestu operacije in 24,8 % okužbe, povezane s katetrom. Strategije za skrajšanje bivanja bolnikov, koloniziranih z VRE, na oddelku za intenzivno nego so glavni cilj nadzora stopnje okužbe z VRE (10).

Pri kolonizaciji z VRE je v primerjavi s sevi, občutljivimi za antibiotike, verjetnost za razvoj okužb večja. VRE lahko preživijo izpostavljenost vročini in nekaterim razkužilom in so jih našli na številnih neživih predmetih v bolnišnici. Zdravstveni delavci in okolje so v središču prenosa enterokokov z bolnika na bolnika. Ukrepi za preprečevanje in obvladovanje okužb so ključni za preprečevanje in nadzor širjenja VRE. Pridobivanje protimikrobne odpornosti pri enterokoku je zapleteno. Tveganja odpornosti proti vankomicinu ne vključujejo le značilnosti bolnikov, ampak tudi klonski prenos sevov med bolniki ter širjenje determinant odpornosti s plazmidi in transpozoni. Povezava VRE z MRSA je bila raziskana pri pridobivanju odpornosti proti vankomicinu pri *S. aureus*. Na vankomicin odporni izolati *E. faecalis*, ki vsebujejo plazmide Inc18 in transpozon za odpornost na vankomicin Tn1549, so bili identificirani kot predhodniki odpornosti proti vankomicinu pri *S. aureus* (11).

V multicentrični študiji so opredelili učinek črevesne kolonizacije na poznejše tveganje okužbe z VRE. Upoštevali so 18 študij o VRE iz 14 držav. Celotna pojavnost okužb z VRE je bila 8 % (5–13; $p < 0,0001$) po 30 dneh (229 primerov okužbe od 4747 koloniziranih bolnikov) (12).

Glavni prenašalec okužbe z bolnika na bolnika so roke. V študiji, objavljeni leta 2016, je bilo ugotovljeno, da je imelo 24,1 % bolnikov, ki so bili odpuščeni iz bolnišnice za akutno nego in sprejeti v ustanovo za postakutno oskrbo, vsaj eno MDRO, pri čemer je bilo 13,7 % pozitivnih na VRE (13).

Dokazano je, da higiena rok za 47 % zmanjša pridobitev VRE (14).

Bolniki, ki so si delili sobe z nosilcem VRE, so pokazali stopnjo pridobivanja 10,9 % (15). Prisotnost VRE v eni bolnišnici lahko sproži od 0- do 62-odstotno povečanje razširjenosti v drugih bolnišnicah, kar kaže na regionalne učinke kolonizacije VRE (16).

Fekalna obremenitev enterokokov je do 10 milijonov enot, ki tvorijo kolonije na gram blata. Eden od razlogov je lahko asimptomatsko prenašanje VRE v prebavnem traktu. Za obstojnost VRE v zdravstvenih ustanovah je prav gotovo kriva tudi kontaminacija okolja (17).

Nadzorne kužnine je smiselno jemati pri bolnikih, ki so sprejeti na intenzivno nego, onkologijo in na transplantacijske oddelke; pri bolnikih na kronični dializi; in bolnikih, sprejetih v akutne bolnišnice iz ustanov za dolgotrajno bivanje. Uporaba selektivnih gojišč in molekularnih metod lahko pomaga skrajšati čas testiranja in izboljšati občutljivost presejanja. Pogostost aktivnega presejanja za identifikacijo VRE ni določena. Bolniki, za katere je znano, da so kolonizirani ali okuženi z VRE, običajno ostanejo pozitivni 6 do 12 mesecev. Presejalni pristopi so vključevali

odvzem nadzornih kužnin ob sprejemu in občasno presejanje ter kohortiranje koloniziranih bolnikov (18).

Kljub nizki občutljivosti so lahko nadzorne kulture VRE koristne pri določenih populacijah bolnikov in med izbruhi. Ob izbruhih so mikrobiološki nadzor in takojšnji ukrepi kontaktne izolacije z dosledno higieno rok ključnega pomena za nadzor širjenja VRE (7).

Protokoli čiščenja vključujejo uporabo belila – natrijevega hipoklorita na kopalniških površinah in alkohola za opremo. Intervencija z uporabo razkužila, izobraževanje osebja in povratne informacije z uporabo sistema za spremljanje označb so izboljšali temeljitost čiščenja in zmanjšali verjetnost izolacije VRE iz okolja (19). Sistemi za spremljanje označb so se razvili z namenom nadzora nad čiščenjem. Gre za to, da zaposleni pred čiščenjem z nevidnim fluorescenčnim svinčnikom označi mesta, po čiščenju pa preverja njihovo odstranitev s posebno svetilko. To metodo nadzora čiščenja uporabljajo tudi v Splošni bolnišnici Jesenice.

Preprečevanje okužb z odpornimi bakterijami ne pomeni le večje varnosti za bolnike, temveč je tudi finančno učinkovito. Slovenija še vedno nima vzpostavljene mreže strokovnjakov, predstavnikov komisij za obvladovanje bolnišničnih okužb posameznih ustanov, v okviru katere bi bilo vzpostavljeno redno poročanje o izbruhih in drugih dogodkih na področju z zdravstvom povezanih okužb (5).

ZAKLJUČEK

Bakterija VRE je prisotna v naših bolnišnicah. V posameznih se občasno pojavijo okužbe oziroma izbruhi. Za učinkovito preprečevanje širjenja VRE je velikega pomena tudi obveščanje med ustanovami, kar trenutno še ni optimalno. Zavedanje dejavnikov in strogo preventivno ukrepanje lahko okužbe in izbruhe VRE prepreči. Kolonizacija z VRE je resno opozorilo za tveganje okužb, zato imajo nadzorne kužnine veliko dodano vrednost.

LITERATURA

1. Reyes K, Bardossy AC, Zervos M. Vancomycin-resistant Enterococci Epidemiology, Infection Prevention, and Control. *Infect Dis Clin N Am*. 2016;30:953–65.
2. 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. *Int J Infect Dis*. 2013;17(4):e240–6.
3. Ribič H, Ravnik M, Ahec L, Kramar Z, Dermota U. Obvladovanje okužb s proti vankomicinu odpornimi enterokoki v Splošni bolnišnici Jesenice. *Med Razgl*. 2007;46:175–81.
4. Ribič H, Grmek-Košnik I, Kramar Z, Rus I. Naše izkušnje s proti vankomicinu odpornim enterokokom v Splošni bolnišnici Jesenice. *Zdrav Vest* 2007;76:701–8.
5. Ribič H, Rems M, Lavtizar J, Grmek Košnik I, Dermota U, Janša K, Poklukar J. Izbruh proti vankomicinu odpornega *Enterococcus faecium* v Splošni bolnišnici Jesenice v letu 2914. *eNboz* 2015;3:4–8.
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, valid from 2023-01-01 [cited 2023 Jul 24]. Dostopno na: <http://www.eucast.org>.
7. Blane B, Coll F, Raven K, Allen O, Kappeler ARM, Pai S, Floto RA, Peacock SJ, Gouliouris T. Impact of a new hospital with close to 100 % single-occupancy rooms on environmental contamination and incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization or infection: a genomic surveillance study. *J Hosp Infect*. 2023;139:192–200.
8. 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. *Int J Infect Dis*. 2013;17(4):e240–6.

-
9. Shenoy ES, Paras ML, Noubary F, et al. Natural history of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant enterococcus (VRE): a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014;14:177.
 10. Doganci M, Izdes S, Cirik MO. The Evaluation of Risk Factors for Vancomycin-Resistant Enterococcus Colonization and Infection Among Mixed Adult Intensive Care Unit Patients. *Cureus.* 2023;15(1):e33210. doi: 10.7759/cureus.33210. PMID: 36733561; PMCID: PMC9887662.
 11. Brodrick HJ, Raven KE, Harrison EM, et al. Whole-genome sequencing reveals transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a healthcare network. *Genome Med.* 2016;8(1):4.
 12. Willems RPJ, van Dijk K, Vehreschild MJGT, Biehl LM, Ket JCF, Rimmelzwaal S, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Incidence of infection with multidrug-resistant Gram-negative bacteria and vancomycin-resistant enterococci in carriers: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(6):719–31.
 13. Bryce E, Grant J, Scharf S, et al. Horizontal infection prevention measures and a risk-managed approach to vancomycin-resistant enterococci: an evaluation. *Am J Infect Control.* 2015;43(11):1238–43.
 14. Cao J, Min L, Lansing B, et al. Multidrug-resistant organisms on patients' hands: a missed opportunity. *JAMA Intern Med.* 2016;176(5):705–6.
 15. Ajao AO, Harris AD, Roghmann MC, et al. Systematic review of measurement and adjustment for colonization pressure in studies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, and *Clostridium difficile* acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(5):481–9.
 16. Cohen MJ, Adler A, Block C, et al. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci in internal medicine wards. *Am J Infect Control.* 2009;37(2):111–6.
 17. Kaki R, Yu Y, O'Neill C, et al. Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) transmission and risk factors in contacts of VRE carriers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(7):876–9.
 18. Lee BY, Yilmaz SL, Wong KF, et al. Modeling the regional spread and control of vancomycin-resistant enterococci. *Am J Infect Control.* 2013;41(8):668–73.
 19. Huang SS, Rifas-Shiman SL, Pottinger JM, et al. Improving the assessment of vancomycin-resistant enterococci by routine screening. *J Infect Dis.* 2007;195(3):339–46.
 20. Perugini MR, Nomi SM, Lopes GK, et al. Impact of the reduction of environmental and equipment contamination on vancomycin-resistant enterococcus rates. *Infection.* 2011;39(6):587–93.

Kolistin in novejši antibiotiki, ki delujejo proti po Gramu negativnim bacilom, odpornim proti karbapenemom

Colistin and newer antimicrobials with activity against carbapenem resistant Gram-negative bacilli

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: GNB; okužbe, zahtevne za zdravljenje; metalobetalaktamaze; novi antibiotiki

Zdravljenje okužb, ki jih povzročajo po Gramu negativni bacili (GNB), odporni proti karbapenemom (CR), je resen problem; skrb vzbujajo še zlasti tisti, ki izločajo metalobetalaktamaze (MBL). Med starejšimi antibiotiki ohranja občutljivost kolistin, ki ima neugoden terapevtski profil. V zadnjih letih je bilo odobrenih nekaj novih antibiotikov, vendar zdravljenje okužb, povzročenih s CR-*Acinetobacter baumannii* in GNB, ki izločajo MBL, še vedno ostaja težavno. Veliko obeta antibiotik aztreonam/avibaktam, ki pa še nima dovoljenja za promet. Nove antibiotike, ki so že na voljo za zdravljenje, je treba smotrno uporabljati smotrno, saj poročajo o izolatih, ki so proti njim odporni.

ABSTRACT

KEY WORDS: GNB; difficult to treat infections; metalobetalactamases, new antimicrobials

Treatment of infections, caused by carbapenem-resistant (CR) gram-negative bacilli (GNB) is a global issue, especially in the case of metalobetalactamase (MBL) producers. Some older antimicrobials have activity against MBL-producers (e.g. colistin), but treatment is limited due to side-effects. A handful of new antimicrobials have been approved in recent years; some are active against CR-GNB but infections with MBL-producing GNB remain challenging. Aztreonam/avibactam is a promising antibiotic, however, it does not yet have marketing authorisation. Use of new antimicrobials should be used only when indicated, because resistant isolates have been reported.

UVOD

V enotah intenzivnega zdravljenja dve tretjini okužb povzročajo po Gramu negativni bacili (GNB), kot so enterobakterije, *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeru-*

¹ asist. dr. Julija Germ, dr. med., spec. klinične mikrobiologije, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana
Korespondenca: julija.germ@mf.uni-lj.si

ginosa (1). Sistemske okužbe, ki jih povzročajo proti karbapenemom odporni (angl. *carbapenem resistant*, CR) GNB, predstavljajo globalno grožnjo, saj so povezane z visoko stopnjo umrljivosti, ki dosega tudi 44 % (2–4).

Odpornost GNB proti karbapenemom je lahko posledica njihove razgradnje z encimi, ki jih izločajo (angl. *carbapenemase-producers*, CP) ali drugih mehanizmov, med katerimi je v ospredju kombinacija povečane aktivnosti izlivnih črpalk in izgube porinov (5).

Med betalaktamskimi antibiotiki (BL) imajo karbapenemi najširši spekter delovanja in so zaradi ugodnega varnostnega profila terapija izbora za zdravljenje sistemskih okužb, povzročenih z GNB, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra (ESBL) in encime AmpC (1, 4). Karbapenemaze sodijo v širšo skupino encimov betalaktamaz, ki jih uvrščamo v razred A (serinske karbapenemaze, npr. KPC, GES), B (metalobetalaktamaze – MBL, npr. NDM, VIM, IMP) in D (serinske karbapenemaze, npr. OXA). Aktivnosti teh encimov starejši zaviralci betalaktamaz (BLI) – klavulanska kislina, tazobaktam in sulbaktam – ne zavirajo. Največji izziv za zdravljenje so GNB, ki izločajo MBL, ki razgradijo vse betalaktamske antibiotike, razen aztreonama, nanje pa ne učinkujejo niti novejši BLI (4, 5).

Breme GNB, ki izločajo MBL, se po svetu razlikuje; visoka prevalenca je opažena v Aziji in državah na Balkanu. V Italiji in Grčiji, od koder sicer poročajo o visokem številu izolatov GNB-CP, pa prevladujejo encimi KPC (7–9).

Učinkovitost proti tovrstnim izolatom je obdržalo nekaj starejših antibiotikov (kolistin, fosfomicin in nekateri aminoglikozidi), vendar je zdravljenje z njimi omejeno (10). V zadnjih letih je dovoljenje za promet dobilo nekaj novih antibiotikov, ki učinkujejo proti številnim CR-GNB. Večina sodi v skupino BL – BLI, s primarnim delovanjem proti karbapenemazam razreda A in deloma razreda D. Manjšina novih antibiotikov je predstavnikov drugih skupin in karbapenemaze nanje ne vplivajo. Veliko pa obeta aztreonam/avibaktam, saj potencialno učinkuje tudi proti izolatom, ki izločajo betalaktamaze razreda B, vendar dovoljenja za promet še nima (4, 10, 13, 14).

KOLISTIN

Kolistin oz. polimiksin E je že več desetletij znan antibiotik, ki so ga zaradi neželenih stranskih učinkov skorajda prenehali uporabljati v humani medicini, ostal pa je v rabi v veterinarski medicini. Zaradi večje pojavnosti CR-GNB so ga začeli ponovno uporabljati za zdravljenje, ko ni bilo druge možnosti. Deluje na lipopolisaharid (LPS) v zunanji membrani GNB in ima baktericidni učinek. *In vitro* dobro učinkuje proti večini enterobakterij, *P. aeruginosa* in *A. baumannii*. Proti *Proteus* spp., *Morganella* spp, *Providencia* spp, anaerobom, *Serratia marcescens*, in po Gramu pozitivnim bakterijam ne deluje. Kljub *in vitro* protibakterijskemu delovanju je klinični učinek manj jasen, saj ima zdravljenje s kolistinom omejitve, kot sta nefrotoksičnost in slabo doseganje ustrezne koncentracije zdravila na mestu okužbe, zlasti v pljučih. O izolatih, odpornih proti kolistinu, poročajo po vsem svetu; pri večini gre za mutacije kromosomskih genov in posledično modifikacije LPS, v manjšem deležu pa gre za plazmidno zapisano odpornost (geni *mcr*), ki se lahko horizontalno prenaša (11).

V osrednjeslovenski regiji smo v letih 2017 in 2018 v sklopu obsežne študije pridobili podatke o občutljivosti humanih izolatov ne-CR GNB za kolistin. Med 736 prospektivno zbranimi izolati enterobakterij so bili deleži proti kolistinu odpornih

izolatov med *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. in *Citrobacter* spp. 3,4 % (13/384), 6,3 % (14/224), 24,7 % (22/89) in 5,1 % (2/39). Deleža proti kolistinu odpornih izolatov *P. aeruginosa* in *A. baumannii* sta znašala 11,7 % (24/205) in 23,7 % (9/38). Ugotovili smo, da razlika v deležih odpornosti med sicer dobro občutljivimi izolati in CR-GNB izolati, ni statistično pomembna. Našli smo en *mcr-1* pozitiven izolat *E. coli* (12).

Evropsko združenje za infekcijske bolezni in klinično mikrobiologijo (angl. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, ESCMID) navaja uporabo kolistina, ko ni druge možnosti zdravljenja in je izolat občutljiv za kolistin (13). Ameriško združenje za infekcijske bolezni (angl. *Infectious Diseases Society of America*, IDSA) kolistina za zdravljenje CR-GNB okužb ne priporoča, z izjemo cistitisa (14). Rezultati opazovalnih kohortnih študij kažejo boljši izid zdravljenja z drugimi antibiotiki (npr. ceftazidim/avibaktam) (3, 4). Kljub temu lahko kolistin še vedno pride v poštev za zdravljenje ob neugodni lokalni situaciji z visoko prevalenco MBL-GNB in za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo CR *A. baumannii* (CRAb), saj tudi novejši BL-BLI ne zavirajo betalaktamaz, ki jih pri CRAb najpogosteje najdemo (OXA-23, OXA-40, OXA-58).

Ameriška agencija za zdravila in hrano (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) in Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA) sta kolistin odobrili za zdravljenje hudih okužb, ko ni na voljo drugega antibiotika (13, 14, 15).

V razvoju so različne molekule - derivati polimiksina, tako imenovana nova generacija polimiksinov; ti bi potencialno lahko delovali pri izolatih, ki so proti kolistinu odporni, hkrati pa bi bili v primerjavi s kolistinom manj toksični. Nekatere izmed teh so dosegle začetne faze testiranja, vključno z *in vivo* preizkušanjem toksičnosti. Rezultati so zaenkrat zelo različni (3, 17).

ERAVACIKLIN

Eravaciklin je nov, sintetični tetraciklin četrte generacije, ki je strukturno podoben tige ciklinu. Deluje bakteriostatično z vezavo na 30s podenoto ribosomov, s čimer zavira sintezo beljakovin. Aktiven ostane v prisotnosti najpogostejših mehanizmov odpornosti proti tetraciklinom, kot so črpalke, ki aktivno izčrpavajo antibiotik iz bakterijske celice, in ribosomski zaščitni proteini (4).

Deluje proti večini enterobakterij, *A. baumannii*, proti nekaterim anaerobom in proti po Gramu pozitivnim bakterijam, vključno z MRSA in VRE. Proti *Pseudomonas* spp. ne deluje. Slabše učinkuje proti *Morganellaceae*. Pričakovana je učinkovitost v prisotnosti betalaktamaz vseh razredov (4).

Klinična učinkovitost je bila dokazana v dveh ločenih prospektivnih študijah; pri zdravljenju bolnikov z zapleteno okužbo v trebuhu so bili rezultati eravaciklina primerljivi z zdravljenjem z meropenemom in ertapenemom. Isole, ki so izločali karbapenemaze, so osamili samo pri bolnikih, ki so prejeli meropenem. Pri bolnikih z zapletenimi okužbami sečil je zdravljenje z eravaciklinom v primerjavi z ertapenemom in levofloksacinom pokazalo nižji delež ozdravljenih bolnikov. Za katera bakterijske povzročitelje je šlo, iz objavljenih rezultatov ni razvidno (4, 18, 19).

In vitro študija proti CR-GNB je pokazala dobro učinkovitost proti izolatom *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* kompleks in *A. baumannii*, ki so izločali karbapenemaze razredov A, B in D (20). V večji študiji so Hawser in sod. določili

minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) – ki je zavrila 90 % izolatov – MIK₉₀ za eravaciklin za enterobakterije je pri 0,5 mg/l. Upoštevajoč smernice EUCAST je bilo 23,6 % izolatov (2931/12.436) odpornih proti karbapenemom. MIK₅₀ in MIK₉₀ za eravaciklin pri CR-GNB sta bila primerljiva tistemu z dobro občutljivimi izolati. Občutljivost CR-*E. coli* je 98,6 % in CR-*K. pneumoniae* 73,7 % (21). Ugotovljeno je bilo, da je MIK₉₀ za eravaciklin za dve diluciji nižji v primerjavi z MIK₉₀ za tigeciklin (22).

FDA in EMA sta eravaciklin leta 2018 odobrili za zdravljenje zapletenih okužb v trebuhu (15, 16, 23).

CEFIDEROKOL

Cefiderokol je nov, modificiran cefalosporin s kateholno stransko verigo. Veže železo, ki je ključno za pomnoževanje bakterij. Deluje proti širokemu naboru GNB, proti po Gramu pozitivnim bakterijam in anaerobom nima učinka. V bakterijsko celico vstopi s pasivnim transportom skozi porine in aktivnim transportom skozi železove kanale. Z vezavo na penicilin-vezalne proteine zavira sintezo celične stene in zavira sintezo peptidoglikana. Je prvi odobren sideroforni betalaktam, ki potencialno učinkuje proti CR-GNB, ki izločajo serinske betalaktamaze in/ali metalobetalaktamaze, ter proti *Stenotrophomonas maltophilia*. Izolati postanejo odporni proti cefiderokolu zaradi izgube porinov ali povečane aktivnosti izlivnih črpalk (4, 24).

V kliničnih študijah je bilo ugotovljeno, da doseže zadostno koncentracijo v epiteliju pljuč in da je potrebno prilagajanje odmerka glede na ledvično funkcijo. Primerjali so učinkovitost zdravljenja pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem (angl. *ventilation associated pneumonia*, VAP), s cefiderokolom in meropenemom; cefiderokol se ni slabše izkazal (24, 25). V randomizirani študiji CREDIBLE-CR so učinkovitost in varnost cefiderokola pri zdravljenju okužb, povzročenih s CR-GNB, primerjali z najboljšo razpoložljivo terapijo. V podskupini, zdravljeni zaradi pljučnice, ki jo povzroči *A. baumannii*, je bil delež smrti po zdravljenju s cefiderokolom višji. Študija podpira uporabo cefiderokola za zdravljenje okužb, povzročenih s CR-GNB pri bolnikih z omejenimi možnostmi zdravljenja (4, 10).

V letih 2014–2019 je bilo izvedeno obsežno multicentrično testiranje (Sidero-WT) *in vitro* občutljivosti izolatov CR-GNB za cefiderokol. Za izolate enterobakterij so določili MIK₉₀ 0,5–1 mg/l, za izolate *P. aeruginosa* MIK₉₀ 0,5 in za izolate *A. baumannii* MIK₉₀ 0,25–0,5 mg/l. MIK za cefiderokol je bil < 4 mg/l pri 99,4 % kliničnih izolatov GNB, vključno s CR-GNB (26, 27).

Gijon in sod. so testirali 477 kliničnih izolatov CR-GNB iz Španije in Portugalske, ki so bili v visokem deležu (94,5 %) občutljivi za cefiderokol (28).

In vitro testiranja občutljivosti je zaradi posebnega delovanja cefiderokola treba izvajati v mediju z zmanjšano koncentracijo železa (angl. *iron depleted medium*), sicer imajo lahko izolati lažno visok MIK – lažna odpornost (29). Vključevanje cefiderokola v antibiotične panele je zaradi tega oteženo, vendar je na trgu nekaj možnosti za komercialno določanje MIK (4, 30). V skladu z evropskimi smernicami EUCAST (angl. *European Commitee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) se lahko kot začetno testiranje uporabi disk-difuzija, vendar je treba izolate, ki so v območju tehnične negotovosti (angl. *area of technical uncertainty*, ATU), potrditi z določitvijo MIK ali jih poročati kot odporne (www.eucast.com).

IDSA navaja terapijo s cefiderokolom za zdravljenje okužb, povzročenih z izolati GNB, ki izločajo MBL v monoterapiji ali v kombinaciji z aztreonamom in ceftazidim/

avibaktamom. ESCMID navaja pogojno uporabo cefiderokola za zdravljenje resnih okužb CR-GNB, ki niso občutljive za meropenem/vaborbaktam ali ceftazidim/avibaktam (13, 14).

FDA ga je leta 2019 odobrila za zdravljenje zapletenih okužb sečil in leta 2020 za bolnišnično pridobljeno pljučnico (angl. *hospital-acquired pneumonia*, HAP), vključno z VAP. EMA ga je leta 2020 odobrila za zdravljenje GNB okužb z omejenimi možnostmi zdravljenja.

PLAZOMICIN

Plazomicin je sintetični aminoglikozid, ki enako kot drugi predstavniki te skupine antibiotikov, zavira sintezo bakterijskih proteinov in kaže od odmerka odvisen *in vitro* učinek. Večina aminoglikozid-modificirajočih encimov (AME) ga ne razgradi. Učinek ohrani v prisotnosti betalaktamaz vseh skupin. Deluje proti večini enterobakterij, občutljivost za *P. aeruginosa* je variabilna, navajajo 30–40 %. Proti *A. baumannii* nima učinka (4, 31, 32).

Castanheira in sod. so v sklopu programa SENTRY (angl. *Antimicrobial Surveillance Program*) ugotavljali občutljivost plazomicina pri 87 % od 8.738 testiranih izolatov enterobakterij. Izolati, odporni proti plazomicinu, niso bili CR, temveč so pri njih dokazali 16S rRNA-metiltransferazo (32). Jacobs in sod. navajajo omejeno občutljivost plazomicina za enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze, in sicer so ugotavljali 92 % občutljivost pri KPC-GNB, 87 % pri OXA-48-GNB, ter 40.5 % priM-BL-GNB (31).

V dveh ločenih kliničnih študijah so primerjali učinek zdravljenja zapletenih okužb sečil s plazomicinom v primerjavi z meropenemom in levofloksacinom; v nobeni rezultati zdravljenja s plazomicinom niso bili slabši, vendar je bilo vključenih le malo bolnikov z okužbo, povzročeno s CR-GNB (4). V raziskavi zdravljenja sepse in pljučnice, povzročene s CRE, so primerjali učinek zdravljenja s plazomicinom ter s kolistinom in meropenemom/tigeciklinom. V skupini, zdravljeni s plazomicinom, je bil delež smrti nižji (25 % v primerjavi s 50 %) (33).

FDA je plazomicin leta 2018 odobrila za zdravljenje zapletenih okužb sečil, vključno s pielonefritisom. EMA zdravila še ni odobrila (15, 16).

MEROPENEM/VABORBAKTAM

Meropenem/vaborbaktam je predstavnik BL/BLI. Vaborbaktam je novejši BLI z boronično kislino. Njegov zaviralni spekter vključuje karbapenemaze razreda A, ne zavira pa karbapenemaz razreda B in D (www.ema.europa.eu). Odpornost proti karbapenemom pri izolatih *P. aeruginosa* in *A. baumannii* je posledica drugih mehanizmov (ali karbapenemaz razreda B in D), zato vaborbaktam ne poveča antibiotičnega učinka meropenema pri teh bakterijah (6).

V klinični študiji TANGO se je meropenem/vaborbaktam izkazal za bolj učinkovitega v primerjavi z zdravljenjem s piperacilin/tazobaktamom pri zapletenih okužbah sečil, vključno s pielonefritisom, izkazal je tudi ugoden PK/PD profil. Nadaljnja študija TANGO II je bila zaradi superiornega učinka novega antibiotika predčasno zaključena (25). Pri rabi bi morali biti previdni zaradi možnega pojavljanja odpornih izolatov (25, 34).

Leta 2017 ga je FDA odobrila za zdravljenje zapletenih okužb sečil, EMA pa leta 2018 za zdravljenje zapletenih okužb sečil, zapletenih okužb v trebuhu in HAP/VAP,

za bakteriemijo, povezano s prej naštetimi okužbami, ter za okužbe, ki jih povzročajo GNB, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene (15, 16).

CEFTOLOZAN/TAZOBAKTAM

Ceftolozan/tazobaktam je predstavnik BL/BLI. Ceftolozan je protipsevdomonasni cefalosporin pete generacije. Po strukturi je podoben ceftazidimu, s pričakovanim učinkom proti CR-*P. aeruginosa* (CRPs), ki ne izločajo karbapenemaz, in enterobakterijam, ki izločajo ESBL (predvsem *E. coli*, manj proti *K. pneumoniae* ESBL), deloma tudi proti AmpC. Proti *A. baumannii* in izolatom, ki izločajo karbapenemaze, nima učinka. Pri izolatih *P. aeruginosa* učinek v primerjavi s ceftazidimom/avibaktamom, imipenemom ali ciprofloksacinom doseže 16-krat nižji MIK (10).

Odpornost proti antibiotiku povezujejo s povečanim izražanjem encimov AmpC, navzkrižna odpornost je bila ugotovljena tudi s ceftazidimom/avibaktamom. Poročajo o razvoju odpornosti med zdravljenjem s štirikratnim zvišanjem MIK (14).

FDA ga je odobrila leta 2014 za zdravljenje zapletenih okužb sečil in v trebuhu, leta 2019 tudi za zdravljenje HAP/VAP. EMA ga je odobrila leta 2015.

CEFTAZIDIM/AVIBAKTAM

Ceftazidim/avibaktam je novejša kombinacija BL/BLI. Ceftazidim je znan polsintetični cefalosporin tretje generacije s širokim spektrom delovanja proti enterobakterijam in še posebno proti *P. aeruginosa*, učinek proti *A. baumannii* je minimalen. Avibaktam je novejši BLI, ki dodatno deluje proti betalaktamazam razredov A, C in D. Encimov MBL ne inhibira.

Klinična uporabnost je dokazana v prospektivnih študijah in poročilih o izkušnjah z rutinsko uporabo antibiotika za zdravljenje. Poročajo o odpornih izolatih *K. pneumoniae* KPC, odpornost pripisujejo točkovnim mutacijam, zaradi katerih avibaktam ne inhibira betalaktamaze (10).

Leta 2015 ga je FDA odobrila za zdravljenje zapletenih okužb sečil in zapletenih okužb v trebuhu, leta 2018 dodatno za VAP/HAP, povzročenih z izolati, ki izločajo karbapenemaze razreda A in nekatere iz razreda D. EMA ga je leta 2016 odobrila za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo GNB, ko ni pričakovati učinkovitega zdravljenja z drugimi antibiotiki.

IMIPENEM – CILASTATIN/RELEBAKTAM

Imipenem – cilastatin/relebaktam (v nadaljevanju imipenem/relebaktam) je predstavnik BL/BLI. Imipenem dobro učinkuje proti enterobakterijam in *P. aeruginosa*, ne deluje pa proti *A. baumannii*. Relebaktam je nov BLI, z učinkom proti betalaktamazam razredov A in C. Kljub avibaktamu podobni strukturi, ne zavira karbapenemaz razreda D. Intrinzična odpornost bakterij iz razreda *Morganellaceae* ostaja enaka, relebaktam nanje nima dodatnega učinka. Imipenem/relebaktam ima učinek proti številnim izolatom *P. aeruginosa*, ki kažejo odpornost proti antibiotikom cefatizidimu/avibaktamu in ceftolozanu/tazobaktamu, proti *P. aeruginosa*, ki izločajo MBL, ne deluje. Pri izolatih *P. aeruginosa*, relebaktam zniža MIK za štirikratnik v primerjavi s imipenemom (4, 23). Poročajo o izolatih *K. pneumoniae*, ki izločajo KPC in so zaradi izgube OmpK36 odporni proti imipenem/relebaktamu (35). Prikazano je bilo možno součinkovanje z aztreonamom proti izolatom, ki izločajo MBL, vendar bi bilo potrebno dokazati klinični učinek kombinacije (23). V

klinični študiji RESTORE-IMI 2 imipenem/relebaktam ni pokazal slabšega učinka zdravljenja VAP, povzročene z enterobakterijami, *P. aeruginosa* in *A. baumannii*, v primerjavi z zdravljenjem s piperacilinom/tazobaktamom, vendar profil odpornosti teh bakterij ni omenjen (36).

FDA ga je leta 2019 odobrila za zdravljenje zapletenih okužb sečil in zapletenih okužb v trebuhu, leta 2020 pa tudi za HAP/VAP (15). EMA pa ga je leta 2020 odobrila za HAP/VAP, tudi s pridruženo bakteriemijo za okužbe z GNB, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene (16).

AZTREONAM/AVIBAKTAM

Aztreonam je monociklični betalaktamski antibiotik, ki je bil odobren že leta 1986. Deluje proti po Gramu negativnim aerobnim bacilom, zlasti proti enterobakterijam in *Pseudomonas* spp., neaktiven pa je proti *Acinetobacter* spp., po Gramu pozitivnim bakterijam in anaerobom (37). Odlikuje ga odpornost proti MBL. Po Gramu negativne bakterije, ki izločajo MBL, običajno izločajo še druge vrste betalaktamaz, ki ga razgradijo, zaradi česar se je začel uporabljati v kombinaciji z zaviralcem betalaktamaz avibaktamom, ki ga zaščiti pred razgradnjo z encimi ESBL in AmpC (38). Aztreonam se lahko uporablja za zdravljenje okužb, povzročenih s *P. aeruginosa*, ki izloča MBL. Ker pa ima *P. aeruginosa* običajno tudi druge mehanizme odpornosti, kot so izguba porinov, povečano delovanje izlivnih črpalk ali produkcija psevdomonasnih cefalosporinaz, je *P. aeruginosa*-MBL pogosto odporen proti aztreonamu, tudi kadar mu dodamo avibaktam (37).

Kombinacija aztreonama in ceftazidima/avibaktama se je v primeru CRE-MBL izkazala tako v *in vitro* kot v kliničnih raziskavah. Podatki *in vitro* kažejo na precejšnje zmanjšanje MIK za CRE-MBL, kadar aztreonamu dodamo ceftazidim/avibaktam (39). IDSA v svojih smernicah kot zdravilo izbora navaja kombinacijo aztreonama in ceftazidima/avibaktama ali monoterapijo s cefiderokolom, kadar okužbo povzročajo enterobakterije, ki izločajo MBL.

V letu 2023 je bila zaključena tretja faza kliničnega preizkušanja, v katero so bili vključeni odrasli z zapleteno okužbo v trebuhu, HAP/VAP, zapleteno okužbo sečil in bakteriemijo, povzročeno z GNB, ki izločajo MBL (<https://clinicaltrials.gov>).

Ne EMA ne FDA pa še nista izdali odobritve oz. dovoljenja za promet. Predvideno je dodatno klinično preizkušanje, katerega namen je testirati antibiotik za zdravljenje otrok (16).

Kriterijev za interpretacijo testiranja občutljivosti izolatov za aztreonam/avibaktam (ATZ/AVI) ni. Na voljo je gradient difuzijski test za testiranje ATZ/AVI (Liofilchem MIC Test Strip, www.liofilchem.com), vendar neodvisne ocene še ni na voljo.

ZAKLJUČEK

Za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo proti karbapenemom odporni GNB je na voljo nekaj novejših antibiotikov, vendar je njihova uporabnost močno odvisna od lokalne epidemiološke situacije – deleža GNB, ki izločajo MBL, prav tako je težavno zdravljenje CRAB (Preglednica 1). Nova kombinacija BL/BLI - aztreonam/avibaktam veliko obeta, prestala je tretjo fazo kliničnega testiranja, pred klinično uporabo pa mora pridobiti še dovoljenje za promet. V praksi se trenutno uporablja kombinacija aztreonama in ceftazidima/avibaktama, ki se je zaenkrat dobro izkazala. Omenjajo se nove kombinacije BL/BLI, ki so v še zgodnejši fazah testiranja ter

polimiksini naslednje generacije, vendar bo do zdravljenja z njimi verjetno preteklo še veliko let.

Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (IMI) smo opažali nizke MIK pri MBL-GNB izolatih za novejšje kombinacije BL/BLL, ki pa se lahko ob uporabi antibiotika pričnejo aktivneje izražati. Posledično lahko pride do odpovedi zdravljenja in do *in vitro* višjih vrednosti MIK (IMI, neobjavljeni podatki).

Preglednica 1: Možno delovanje antibiotikov na po Gramu negativne bacile z različnimi mehanizmi odpornosti (10, 13).

	Enterobakterije						
	ESBL/AmpC	CRE-neCP	CRE-KPC	CRE-MBL	CRE-OXA	CRAB	CRPs*
Ceftolozan/tazobactam	+	-	-	-	-	-	+
Ceftazidim/avibaktam	+	+/-	+	-	+	-	+
Meropenem/vaborbaktam**	+	+/-	+	-	-	-	-
Imipenem/relebaktam	+	+/-	+	-	-	-	+
Plazomicin**	+	+	+	+/-	+	-	+/-
Eravaciklin	+	+	+	+	+	+	-
Cefiderokol	+	+	+	+	+	+	+
Kolistin	+	+	+	+	+	+	+
Aztreonam/avibaktam***	+	+	+	+	+	-	+

ESBL betalaktamaze razširjenega spektra; CRE proti karbapenemom odporne enterobakterije, MBL metalobetalaktamaze; CRAB proti karbapenemom odporen *Acinetobacter baumannii*; CRPS proti karbapenemom odporen *Pseudomonas aeruginosa*, CP izolati, ki izločajo karbapenemaze; * ne MBL; + možno delovanje; +/- variabilen učinek; - ni pričakovati učinka; ** ni na voljo oz. nima dovoljenja za promet v Sloveniji; ***trenunto nima dovoljenja za promet

LITERATURA

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323–9.
2. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019.
3. Aslan AT, Akova M, Paterson DL. Next-generation polymyxin class of antibiotics: A ray of hope illuminating a dark road. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(12):1711.
4. Yusuf E, Bax HI, Verkaik NJ, van Westreenen M. An update on eight “new” antibiotics against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Clin Med*. 2021;10(5):1068.
5. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med*. 2012;18(5):263–72.
6. Petty LA, Henig O, Patel TS, Pogue JM, Kaye KS. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1461–1472.
7. Mojica MF, Rossi MA, Vila AJ, Bonomo RA. The urgent need for metallo- β -lactamase inhibitors: an unattended global threat. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):e28–e34.

-
8. Galani I, Karaiskos I, Karantani I, Papoutsaki V, Maraki S, Papaioannou V, et al; on behalf of the study collaborators. Epidemiology and resistance phenotypes of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece, 2014 to 2016. *Euro Surveill.* 2018;23(31):1700775.
 9. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrasević A, Canton R, Carmeli Y, et al; European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) Working Group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(28):20525.
 10. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):226–240.
 11. Poirer L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(2):557–596.
 12. Germ J. Pojavnost odpornosti proti kolistinu in molekularna opredelitev proti kolistinu odpornih po Gramu negativnih bacilov v osrednjeslovenski regiji [na spletu]. Doktorska disertacija. Univerza v Ljubljani. 2023 [dostopano 2023 Nov 7]. Dostopno na: <https://repozitorij.uni-lj.si/>.
 13. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, 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). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521–547.
 14. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis.* 2023: ciad428.
 15. Food and drug administration (internet), [dostopano 2023 Nov 7]. Dostopno na: www.fda.com.
 16. European Medicines Agency (internet), [dostopano 2023 Nov 7]. Dostopno na: www.ema.europa.eu.
 17. Brown P, Dawson MJ. Development of new polymyxin derivatives for multi-drug resistant Gram-negative infections. *J Antibiot.* 2017;70(4):386–394.
 18. Solomkin JS, Gardovskis J, Lawrence K, Montravers P, Sway A, Evans D, Tsai L. IGNITE4: Results of a phase 3, randomized, multicenter, prospective trial of eravacycline vs meropenem in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Clin Infect Dis.* 2019;69(6):921–929.
 19. Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, Lee P, Marsh A, Tsai L, Sutcliffe JA, Horn P. Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the investigating gram-negative infections treated with eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2017;152(3):224–232.
 20. Zou X, Jin S, Chen L, Li J, Zhang X, Zhou H, Li X, Huang H. Antibacterial Activity of Eravacycline Against Carbapenem-Resistant Gram-Negative Isolates in China: An in vitro Study. *Infect Drug Resist.* 2023;16:2271–2279.
 21. Hawser S, Kothari N, Monti F, Morrissey I, Siegert S, Hodges T. In vitro activity of eravacycline and comparators against Gram-negative and Gram-positive bacterial isolates collected from patients globally between 2017 and 2020. *J Glob Antimicrob Resist.* 2023;33:304–320.
 22. Zhang Y, Lin X, Bush K. In vitro susceptibility of β -lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) to eravacycline. *J Antibiot.* 2016;69(8):600–4.
 23. Karvouniaris M, Almyroudi MP, Abdul-Aziz MH, Blot S, Paramythiotou E, Tsigou E, et al. Novel antimicrobial agents for gram-negative pathogens. *Antibiotics.* 2023;12(4):761.
 24. Viale P, Sandrock CE, Ramirez P, Rossolini GM, Lodise TP. Treatment of critically ill patients with cefiderocol for infections caused by multidrug-resistant pathogens: review of the evidence. *Ann Intensive Care.* 2023;13(1):52.
 25. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: The TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther.* 2018;7(4):439–455.
 26. Karlowsky JA, Hackel MA, Takemura M, Yamano Y, Echols R, Sahn DF. *In vitro* susceptibility of gram-negative pathogens to cefiderocol in five consecutive annual multinational SIDERO-WT Surveillance Studies, 2014 to 2019. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(2):e0199021.

-
27. Takemura M, Wise MG, Hackel MA, Sahm DF, Yamano Y. In vitro activity of cefiderocol against MBL-producing Gram-negative bacteria collected in North America and Europe in five consecutive annual multinational SIDERO-WT surveillance studies (2014-2019). *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(8):2019–2027.
 28. Gijón D, García-Castillo J, Fernández-López MC, Bou G, Siller M, Calvo-Montes J, et al. In vitro activity of cefiderocol and other newly approved antimicrobials against multi-drug resistant Gram-negative pathogens recovered in intensive care units in Spain and Portugal. *Rev Esp Quimioter.* 2023: gijon26oct2023.
 29. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. Reproducibility of broth microdilution MICs for the novel siderophore cephalosporin, cefiderocol, determined using iron-depleted cation-adjusted Mueller-Hinton broth. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;94(4):321–325.
 30. Dortet L, Niccolai C, Pfennigwerth N, Frisch S, Gonzalez C, Antonelli A, et al. Performance evaluation of the UMIC® Cefiderocol to determine MIC in Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(7):1672–1676.
 31. Jacobs MR, Good CE, Hujer AM, Abdelhamed AM, Rhoads DD, Hujer KM, et al; Antibacterial Resistance Leadership Group. ARGONAUT II Study of the *In Vitro* activity of plazomicin against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5):e00012–20.
 32. Castanheira M, Sader HS, Mendes RE, Jones RN. Activity of plazomicin tested against *Enterobacteriales* isolates collected from U.S. hospitals in 2016-2017: Effect of different breakpoint criteria on susceptibility rates among aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5):e02418–19.
 33. McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, Connolly LE, Friedland I, Smith A, et al. CARE Study Group. Plazomicin for infections caused by carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *N Engl J Med.* 2019;380(8):791–793.
 34. Rogers TM, Kline EG, Griffith MP, Jones CE, Rubio AM, Squires KM, Shields RK. Mutations in *ompK36* differentially impact *in vitro* synergy of meropenem/vaborbactam and ceftazidime/avibactam in combination with other antibiotics against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *JAC Antimicrob Resist.* 2023;5(5):dlad113.
 35. Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Landman D, et al. Activity of imipenem with relebactam against gram-negative pathogens from New York City. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(8):5029–31.
 36. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodríguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher HW, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4539–e4548.
 37. Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, Luzzaro F, Principe L. The Revival of aztreonam in combination with avibactam against metallo- β -lactamase-producing gram-negatives: A systematic review of in vitro studies and clinical cases. *Antibiotics.* 2021;10(8):1012.
 38. Emerald C, Escaut L, Boucly A, Fortineau N, Bonnin RA, Naas T, et al. Aztreonam plus clavulanate, tazobactam, or avibactam for treatment of infections caused by metallo- β -lactamase-producing Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(5):7.
 39. Crandon JL, Nicolau DP. Human simulated studies of aztreonam and aztreonam-avibactam to evaluate activity against challenging Gram-negative organisms, including metallo- β -lactamase producers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3299–306.

Netuberkulozne mikobakterije kot možen vir okužb v zdravstvu

Nontuberculous mycobacteria as a possible source of infection in healthcare

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolnišnične okužbe, vodovodna voda, lepotne operacije, *Mycobacterium chimaera*, psevdoizbruhi

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) so v bolnišničnem okolju pogoste, a je njihovo odkrivanje in zlasti povezovanje v izbruhe izredno zahtevno ter zato v večini primerov neprepoznano. Od prvega opisa pred več kot sto leti so se predvsem oblike bolnišničnih okužb močno spremenile. V prejšnjem stoletju so bile bolnišnične okužbe večinoma povezane z dializnimi bolniki, okužbami operacijskih ran in kontaminiranimi bronhoskopi. V zadnjem desetletju so prišle v ospredje okužbe s hitro rastočimi mikobakterijami v povezavi z lepotnimi operacijami in okužbe z bakterijo *Mycobacterium chimaera* prek toplotnih izmenjevalcev pri operacijah z zunajtelesnim krvnim obtokom. Prenos večinoma poteka prek kontaminirane vodovodne vode. Prepoznava okužb je pogosto zapoznela, enako velja za povezavo primerov iz istega vira. Zdravljenje okužb, povzročenih z NTM, je dolgotrajno, včasih tudi več kot leto dni, in zahteva več antibiotikov. Ob kirurških okužbah so potrebne ponovne operacije. Samo preprečevanje oz. eradikacija kolonizacije je težavna zaradi visoke odpornosti NTM proti standardnim postopkom za nadzor okužb (npr. kloriranje vode) in dezinfekcijskim sredstvom (npr. formaldehid). Pri postopkih, predpisanih za to, je ključna dosledna uporaba sterilne vode. Tudi Slovenija ni imuna na bolnišnične prenose NTM in nanje se premalokrat pomisli.

ABSTRACT

KEY WORDS: hospital-acquired infections, tap water, cosmetic surgeries, *Mycobacterium chimaera*, pseudo-outbreaks

In a hospital environment, nontuberculous mycobacteria (NTM) are common, but their detection and linkage to outbreaks are exceptionally challenging and often go unrecognized in most cases. Since their first description over 100 years ago, the forms of hospital-acquired infections have changed significantly. In the previous century, hospital-acquired infections were mostly associated with dialysis patients, surgical wound infections, and contaminated bronchoscopes. In the last decade, infections

¹ Laboratorij za mikobakterije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik
Korespondenca: spela.klemen@klinika-golnik.si

with rapidly growing mycobacteria have become prominent in connection with cosmetic surgeries and infections with *Mycobacterium chimaera* through heater-cooler devices during surgeries with extracorporeal circulation. Contaminated tap water is frequently the source of transmission. Recognition of these infections is often delayed, as is linking cases to the same source. Treatment of NTM-caused infections is prolonged, involving multiple antibiotics and can last for over a year. Surgical infections may require repeat surgeries. Prevention or eradication of colonization is challenging due to the high resistance of NTM to standard infection control measures (e.g., water chlorination) and disinfectants (e.g., formaldehyde). The key is the consistent use of sterile water for the prescribed procedures. Even Slovenia is not immune to hospital transmissions of NTM and does not consider them frequently enough.

UVOD

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) so v naravnem okolju prisotne povsod po svetu. Najdemo jih v zemlji (njive, pašniki, gozdna tla, šota ...) (1) in vodi kot tudi v poseljenih okoljih (2). Dobro preživetje v ekoloških nišah jim omogoča zmožnost tvorbe biofilma tako v naravnem okolju kot na umetnih materialih (3). Pojavljajo se v naravnih vodnih virih in v vodovodnih sistemih s pitno vodo (4). Tako kot *Legionella* spp. in *Pseudomonas aeruginosa* tudi NTM lahko povzročajo trajne težave v vodovodnih sistemih bolnišnic (5).

Trenutno poznamo več kot 190 vrst NTM. Z uporabo novih molekularnih tehnik za odkrivanje in razvrščanje njihovo število še narašča (6). Tradicionalno NTM delimo glede na hitrost rasti v optimalnih laboratorijskih razmerah. Hitro rastoče (sklop *Mycobacterium fortuitum*, sklop *M. abscessus*, *M. smegmatis* ...) zrastejo v manj kot 7 dneh, počasi rastoče vrste (sklop *M. avium* /MAC/, *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. goodii* ...) potrebujejo več kot 7 dni (7).

NTM so oportunistični patogeni, ki lahko povzročajo širok spekter okužb. Najpogostejše pljučno obliko, redkeje okužbe kože in mehkih tkiv, bezgavk, lahko tudi diseminirane oblike, ki so pogostejše pri ljudeh s hudo okvaro imunosti (8). Pljučna mikobakterioza je pogostejša pri ljudeh s pridruženimi boleznimi pljuč, kot so kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) ali bronhiektazije (2, 8). V prizadetih pljučih pride do kolonizacije in tvorbe biofilma, ki še olajša prehod v invazivno obliko bolezni (3). Okužba najpogostejše nastane ob inhalaciji (tvorba aerosola ob tuširanju) ali z inokulacijo (poškodba, kirurški poseg, akupunktura) (2). S sodobnimi molekularnimi metodami lahko okužbe z NTM povežemo v izbruhe (9, 10). Globalno breme mikobakterioz je še precejšnja neznanka (2).

BOLNIŠNIČNE OKUŽBE Z NTM

O prvih nozokomialnih okužbah z NTM so poročali že v tridesetih letih prejšnjega stoletja po izolaciji *M. fortuitum* iz abscesa, ki se je razvil po intramuskularni injekciji vitamina (11). V zadnjih desetletjih smo spoznali, da se lahko NTM prenašajo iatrogeno in povzročajo bolnišnične izbruhe na različnih oddelkih (v hemodializnih enotah, na oddelkih za intenzivno terapijo, v operacijskih dvoranah, pri ambulantnih bolnikih) (7). Klinična slika je odvisna od vrste NTM, vira okužbe in imunskega stanja bolnika (12). Bolnišnične okužbe so različnih vrst: okužbe kirurške rane, kože in mehkih tkiv, s katetri povezane okužbe krvi, okužbe, povezane s toplotnimi izmenjevalci, in psevdouzbruhi. V Preglednici 1 so navedene NTM, ki

povzročajo različne klinične sindrome, o katerih so poročali v bolnišničnem okolju (13). NTM vsekakor postajajo uveljavljen bolnišnični patogen (2).

Preglednica 1. Vrste NTM, ki povzročajo različne vrste bolnišničnih okužb, za katere so v literaturi opisani izbruhi (13).

	Okužbe dihal/ kolonizacija	Intravaskularne okužbe	Kirurške okužbe	Psevdoizbruhi
Hitro rastoče mikobakterije				
<i>M. chelonae</i>	x	x	x	x
<i>M. fortuitum</i> sklop	x	x	x	x
<i>M. abscessus</i> sklop				
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	x	x	x	
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>	x	x	x	
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i>	x	x	x	x
Počasi rastoče mikobakterije				
sklop <i>M. avium</i> (MAC)	x	x		x
<i>M. chimaera</i> (spada pod MAC)			x	
<i>M. xenopi</i>	x			x
<i>M. kansasii</i>		x		
<i>M. goodii</i>		x	x	

Število bolnišnično pridobljenih prenosov narašča, ob večjem številu imunsko oslabljenih bolnikov je čedalje več tudi invazivnih okužb (4, 14). NTM povezujemo z okužbami po operacijah, znani so izbruhi v kozmetičnih salonih za manikuro in pedikuro (8). V salonu za nohte v ZDA so našli vrsto hitro rastoče mikobakterije, ki so jo poimenovali *M. cosmeticum*. Opisan je primer granulomatozne lezije po mezoterapiji (15). NTM tvorijo biofilm na umetnih materialih in jih lahko povežemo s številnimi okužbami umetnih materialov (znotrajžilnih katetrov, umetnih sklepov, umetnih srčnih zaklopk, mamoplastik ...) (3). Terapija je dolgotrajna in kompleksna, s 3–4 različnimi antibiotiki. Pri kirurških okužbah je večinoma potreben ponoven poseg ter odstranitev umetnega materiala in intravenskih katetrov. Pomemben je nadzor nad okužbami in prepoznavanje morebitnih izbruhov, kar je ob vseprisotnosti NTM, ki so odporne proti številnim standardnim strategijam za preprečevanje okužb, težavna naloga (13).

Opisani so psevdoizbruhi zaradi kontaminacije kliničnih vzorcev brez kliničnih znakov bolezni. Prav zato je pred začetkom zdravljenja bolnikov pomembno poznati korelacijo med pozitivnimi kulturami in kliničnimi simptomi (7).

VIR OKUŽBE

NTM so vseprisotne in se pogosto nahajajo v vodi, odkrili so jih celo v slani vodi, vendar se ob slanosti, višji od 2 %, njihova količina močno zmanjša (1). Pogost

rezervoar so vodovodni sistemi (7), predvsem na oddaljenih delih (1). V devetdesetih letih prejšnjega stoletja so naredili več študij o prisotnosti NTM v vodovodnih sistemih. Ugotovili so, da je njihova vrednost v bolnišničnih sistemih višja kot v preostalih zgradbah, kot so stanovanjske stavbe ali hoteli (16). Starejši vodovodni sistemi so pričakovano bolj problematični, zato je zelo pomembno njihovo ustrezno vzdrževanje in obnavljanje (4). V 21 različnih zveznih državah v ZDA so našli mikobakterije v kar 61 % bolnišničnih vodovodnih sistemov. Na Nizozemskem so v pitni vodi in bazenih ugotavljali, da je med odkritimi NTM 30–40 % hitro rastočih. Pomembne so tudi razlike v porazdelitvi NTM v vodovodni vodi glede na prevladujoč vir vode. V površinskih vodnih virih je več hitro rastočih NTM, v podtalnici pa počasi rastočih (npr. *M. gordoniae*) (1). Rast NTM spodbuja več spremenljivk. Zastajanje vode in nižja temperatura tople vode prispevajo k tvorbi biofilma in zagotavljajo razmere, primerne za rast mikobakterij. Tako kot pri ostalih bakterijah je biofilm dobra zaščita, ki zagotavlja ugodno rast NTM (17). Poleg tega so mikobakterije visoko odporne proti običajnim razkužilom (npr. klor) in relativno visokim temperaturam vode (7). Za inhibicijo so potrebne temperature nad 70 °C, kar poveča možnost opeklin pri uporabnikih. V ZDA so v sedemdesetih letih v vodovodnih sistemih znižali temperaturo vode s 70 na 55 °C, kar je povzročilo povečano rast NTM (4). Počasi rastoče NTM so relativno odporne tudi proti glutaraldehidu in formaldehidu (13). Leta 2003 je bil v razširjenem antiseptiku benzalkonijevem kloridu v Teksasu odkrit *M. abscessus*, ki je povzročil izbruh okužb sklepov po vbizigavanju steroidov. Benzalkonijev klorid je še eden v vrsti antiseptikov, ki so slabo učinkoviti ali neučinkoviti proti mikobakterijam (18). Hitro rastoče NTM so povezane s prosto živečimi amebami in drugimi praživalmi, prisotnimi v vodnih sistemih. Znotraj ameb so mikobakterije zaščitene pred zunanjim okoljem (19).

Vsi ti dejavniki prispevajo k visoki obstojnosti NTM v vodnih sistemih (7). Pri večini bolnišničnih okužb je vir NTM voda iz pip ali prh, vendar so načini izpostavljenosti zelo različni. Do okužb prihaja prek centralnih venskih katetrov ali operacijskih ran. V postopkih, ki zahtevajo sterilnost, je napačno v uporabi nesterilna voda (7).

Do pred desetletjem je bilo uveljavljeno mnenje, da se NTM lahko prenesejo na človeka le iz okolja. S sekvenciranjem celotnega genoma (WGS) so pri bolnikih s cistično fibrozo (CF) dokazali tudi prenos NTM s človeka na človeka (2).

BOLNIŠNIČNE OKUŽBE DIHALNEGA TRAKTA IN KOLONIZACIJA Z NTM

Najpogostejša manifestacija bolezni pri odraslih je pljučna oblika, ki jo povzročajo različne vrste NTM (20). Incidenca pljučnih bolezni, povzročenih z NTM, narašča po vsem svetu (21, 22). Okužbe dihal se pojavljajo zaradi kontaminacije vodovodnega sistema bolnišnic. Izolacija NTM se tako pogosto pojavi v psevdoizbruhih. Respiratorne mikobakterioze so predvsem pomembne pri bolnikih s cistično fibrozo (13). Prevalenca pljučne kolonizacije z NTM pri bolnikih s CF je med 6 in 13 % (23). Z zadnjimi študijami so ugotovili, da se *M. abscessus* ne prenaša le prek vode in prsti, temveč je pri bolnikih s CF možen prenos s človeka na človeka (24). V Veliki Britaniji so poročali o dveh izbruhih *M. abscessus* z genetsko enakima izolatoma pri bolnikih s CF, kar krepi zaskrbljenost glede navzkrižnih okužb. Sodobne metode sekvenciranja celotnega genoma močno pripomorejo k tovrstnim odkritjem (25). Okužba

z *M. abscessus* pri bolnikih s CF zamakne in poslabša možnosti za presaditev pljuč. *M. abscessus* je ena od najbolj intrinzično odpornih NTM s kompleksnim in dolgotrajnim (vsaj 12 mesecev) režimom zdravljenja z negotovim uspehom, ki je vezan predvsem na podvrsto *M. abscessus* subsp. *abscessus*. Pri bolnikih s CF velja pljučna okužba za praktično neozdravljivo brez kirurškega posredovanja (13). Pri izbruhih *M. abscessus* med bolniki s CF je potrebna njihova dosledna izolacija, natančni pregledi bolnikov in monitoring okolja bolnika (13). Bolnike s CF je treba tako zaščititi pred kontaminiranim bolnišničnim okoljem kot zmanjšati možnost prenosov med bolniki (2).

OKUŽBE, POVEZANE Z ZNOTRAJŽILNIMI KATETRI IN INJICIRANJEM

Vse več je poročil o okužbah, povezanih z intravenskimi katetri, ki jih pri imunsko oslabljenih posameznikih povzročijo hitro rastoče NTM. Kljub temu so te okužbe še vedno redke (26). Najpogosteje omenjene bakterije so *M. fortuitum*, *M. mucogenicum* in *M. chelonae*, ki jih povezujejo tudi s peritonitisom ob dolgotrajni peritonealni dializi (4). Prav tako veliko različnih vrst NTM povzroča okužbe, povezane s hemodializnimi katetri, kamor so vnesene s kontaminirano pitno vodo ali vodnimi raztopinami (13). Dejavnika tveganja za bakteriemijo z NTM sta trajanje vstavitve znotrajžilnega katetra in predhodna dolgotrajna antibiotična terapija (27). Poleg širokotirnega antibiotičnega zdravljenja glede na povzročitelja je nujna čim hitrejša odstranitev katetra. Za čiščenje vstopnega mesta katetra se ne sme uporabljati vodovodne vode, da ne pride do kontaminacije z NTM (28). V študiji so ugotavljali, da se je ob zapozneli odstranitvi katetra bakteriemija s hitro rastočimi NTM ponovila v 75 %, ob takojšnji odstranitvi ponovitev ni bilo (26).

V osemdesetih letih prejšnjega stoletja so opisali več izbruhov diseminiranih okužb z *M. abscessus* in *M. chelonae* pri hemodializnih bolnikih. Ugotavljali so kontaminacijo dializatorja, najverjetneje zaradi uporabe prenizke koncentracije formaldehida v procesu čiščenja. Po odkritju izbruha so začeli uporabljati le še dializatorje za enkratno uporabo, in okužbe so izzvenele (29, 30). S pridobljenim znanjem in tehničnim razvojem dializnih aparatov se tovrstni izbruhi niso več pojavljali. Vsekakor pa je potrebna ustrezna higiena vstopnih mest katetrov, saj so vodovodne vode v hemodializnih centrih prav tako lahko kontaminirane z NTM in predstavljajo možen vir okužbe (31, 32).

OKUŽBE PRI KIRURŠKIH BOLNIKI

Izbruhi v kirurških okoljih so običajno posledica izpostavljenosti nesterilni vodi ali neupoštevanja sterilne kirurške tehnike (13). Okužbe sklepnih protez z NTM so redek, a zelo resen zaplet po artroplastiki sklepov. Najpogosteje izolirane NTM so *M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *M. avium* in *M. intracellulare* (13). Opisan je primer izbruha keratitisa z *M. chelonae* po laser in situ keratomielizi (LASIK). Enak sev bakterije so izolirali iz destilirane vode v kirurškem bloku (33). V Braziliji so imeli izbruh, povzročen z *M. abscessus* subsp. *bolletii*, ki je bil povezan s kontaminirano laparoskopsko kirurško opremo. V bolnišnici so uporabljali neustrezno sterilizacijo kirurških pripomočkov (34). Opisani so še drugi primeri pooperacijskih okužb. Ena od njih je peritonitis, povzročen z *M. fortuitum* po gastrektomiji. (35). Okužbe sternotomijske rane s hitro rastočimi NTM po operaciji na odprtem srcu so bile

razširjene pred desetletji (36). Naštete so zelo raznolike tako relativno neinvazivne kot zelo invazivne operacije, praktično pri vsakem posegu pa se lahko zgodi tudi okužba z NTM.

V zadnjih letih narašča število izbruhov nozokomialnih okužb z NTM v povezavi z lepotnimi in kardiokirurškimi operacijami (13), kar je podrobneje opisano v dveh podglavjih.

Lepotne operacije kot medicinski turizem

Okužbe kože in mehkih tkiv, povzročene z NTM, so vse pogostejše prepoznane kot pomembne, a premalokrat diagnosticirane, še teže se jih poveže v mikroepidemije (13). V zadnjih letih so izbruhi povezani predvsem z lepotno kirurgijo in vstavljanjem vsadkov pri imunsko oslabljenih osebah, predvsem pri ljudeh, ki se zatekajo k medicinskemu turizmu. Dobra letalska povezljivost, tehnološki in medicinski napredek v razvijajočih se državah in možnost oglaševanja prek interneta so prispevali k povečanju števila tovrstnih posegov. Izvedene operacije so večinoma lepotne, npr. liposukcije za odstranitev maščobe na trebuhu ali posegi za povečanje oz. zmanjšanje prsi, kar danes z eno besedo imenujemo »lipoturizem« (37). Najpogostejše so okužbe s hitro rastočimi NTM: sklop *M. abscessus*, *M. chelonae* in sklop *M. fortuitum* (13). V ZDA so v letih 2013 in 2014 v šestih zveznih državah odkrili 21 primerov bolnikov, ki so bili na lepotnih operacijah v petih klinikah v Dominikanski republiki. Po odkritju posameznih primerov se je v preiskavo aktivno vključil ameriški Center za nadzor bolezni (CDC). Kar 13 bolnikov je bilo na operaciji na isti zasebni kliniki znotraj dveh mesecev in pri vseh je bil izoliran enak sev iz sklopa *M. abscessus*. Posredovanju ameriških oblasti je sledil inšpekcijski nadzor in zaprtje te klinike (38). Obseg tovrstnih izbruhov je neznan, saj je prepoznavanje odvisno od poročanja primerov, ki so lahko razpršeni po vsem svetu (38). Klinične slike bolezni so zelo različne. Pogosto so pravilno diagnosticirane šele po neuspešnem standardnem zdravljenju in več ponovitvah. *M. chelonae* in *M. abscessus* lahko povzročata multiple kožne lezije. Okužbe z *M. fortuitum* se pogosteje kažejo kot posamezen podkožni absces na operacijskem mestu. Za postavitev diagnoze je potrebna izolacija bakterije iz biopsije kožne oz. podkožne lezije. Terapijo sestavljajo kirurška odstranitev prizadetega predela in vsadka ter več oralnih in parenteralnih antibiotikov. Zdravljenje je zaradi visoke odpornosti hitro rastočih NTM zelo zahtevno, včasih so potrebni večkratni kirurški posegi (13). Etiologija teh izbruhov je večinoma nejasna, najverjetneje gre za kontaminacije vodovodnih sistemov in/ali antiseptičnih raztopin. Težave pri izkoreninjenju prinaša tudi tvorba biofilma. Poglavitni ukrep za preprečevanje tovrstnih izbruhov je ustrezna sterilizacija kirurškega materiala in opreme (13). Kliniki morajo biti posebej pozorni na tovrstne okužbe, predvsem pri pacientih, ki so bili na operacijah v sklopu medicinskega turizma.

Tvegan poseg za okužbo z NTM je lahko tudi tetoviranje. Opisani so primeri kontaminiranega barvila, ki so ga distribuirali v več zveznih držav v ZDA, saj je prišlo do kontaminacije že med proizvodnjo (40), in lokalni izbruhi zaradi redčenja barvila s tekočo vodo (41). Okužbe so ostale omejene na mesto tetoviranja, o diseminiranih oblikah ni poročil (42). Tudi med tetoviranjem je potrebna uporaba sterilnih barvil in vode, da je zadoščeno varnosti (39). Glede na priljubljenost tetoviranja je pojavnost kožnih mikobakterioz najverjetneje podcenjena. Poleg nadzora studiev za tetovažo je treba biti pozoren še na samo proizvodnjo barvil (40). Biomezoterapija

(kombinacija mezoterapije, homotoksikologije in akupunktore) lahko poleg bolj-šega počutja in lajšanja bolečin ob neustrezni dezinfekciji mest vboda privede do kožnih abscesov, ki jih povzroči *M. chelonae* (43).

Toplotni izmenjevalci in *Mycobacterium chimaera*

Medtem ko so bile okužbe z NTM pri kardiokirurških bolnikih v preteklosti redke, so v zadnjem desetletju poročali o več primerih hude okužbe s *M. chimaera*. Čeprav so v tem okolju ugotovljene tudi druge vrste NTM, se *M. chimaera* iz neznanih razlogov pojavlja kot prevladujoč patogen (5). Gre za počasi rastočo mikobakterijo, ki spada v sklop *M. avium* (MAC). V letu 2013 so v Švici opisali prvi skupek primerov infekcijskega endokarditisa z diseminirano okužbo, povzročeno z bakterijo *M. chimaera*. Operacije na odprtem srcu so bile izvedene med letoma 2008 in 2011 (44). Do leta 2015 so v Švici odkrili še dodatne primere, začeli so se pojavljati še opisi iz ZDA, Nemčije in Nizozemske (45). Z epidemiološko raziskavo je bilo ugotovljeno, da je prišlo do prenosa mikobakterije z aerosolizacijo iz kontaminiranih vodnih rezervoarjev toplotnih izmenjevalcev (angl. *heater-cooler devices* – HCD), ki se uporabljajo pri operacijah na odprtem srcu in pri zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO). Najvišje vrednosti aerosola so ugotavljali za toplotnimi izmenjevalci (46). Kljub ustrezni ventilaciji v operacijskih dvoranah so bakterije dosegle operacijsko polje (5). Večina izolatov *M. chimaera* je bila povezanih z istimi modeli toplotnih izmenjevalcev (LivaNova), kar je kazalo na primarno kontaminacijo naprav. Med vzorčenjem novih toplotnih izmenjevalcev v proizvodnem obratu so prav tako našli *M. chimaera* (47). Za ves svet je bilo izdano opozorilo glede toplotnih izmenjevalcev LivaNova, proizvedenih pred avgustom 2014 (47). Ugotovljen je bil globalni izbruh endokarditsov z *M. chimaera* s poročanimi primeri iz Avstralije, Kitajske, Kanade, ZDA in več evropskih držav (48). Sekvenciranje celotnega genoma je potrdilo identične izolate pri več bolnikih in toplotnih izmenjevalcih po vsem svetu (49). Vsekakor so vir NTM lahko tudi lokalna voda in toplotni izmenjevalci drugih proizvajalcev (47). S toplotnimi izmenjevalci se povezujejo skupki primerov, povzročeni z *M. wolinskyi* in *M. abscessus* (10).

Okužbam, povzročenim s *M. chimaera*, je skupna kardiotorakalna operacija v preteklosti (6 mesecev do 5 let). Klinični znaki bolezni so zelo različni: povišana telesna temperatura, slabo počutje, izguba telesne teže, endokarditis na umetni zaklopki, kašelj, diseminirana okužba, kronična okužba operacijske rane na prsnici (46, 51). Diseminirane okužbe se kažejo tudi z različnimi oblikami na očeh: anteriorni in intermediarni uveitis, multifokalne horoidalne očesne lezije (51). Antibiotično zdravljenje je dolgotrajno, večmesečno, potrebna je odstranitev umetnega materiala. Smrtnost je visoka, več kot 50-odstotna, še zlasti če gre za razsejano obliko (50).

Ker je *M. chimaera* počasi rastoča mikobakterija, sta osamitev in identifikacija časovno zamudni. Še dodatno ju oteži njena pripadnost MAC. Podrobnejše identifikacije vrst bakterij znotraj sklopa ne izvajajo vsi laboratoriji, vendar je ključnega pomena pri izbruhih, povezanih z operacijami na odprtem srcu. Najustreznejše kužnine so koščki tkiva, ki so veliko primernejši kot površinski brisi. Uporabimo lahko tudi 16S rRNK gensko sekvenciranje iz sterilnih kužnin (13). Poleg počasne rasti in identifikacije ob nespecifični klinični sliki gre tudi za dolgo inkubacijsko dobo (lahko več let), kar predvsem močno zamegli morebitne povezave med primeri.

PSEVDOKUŽBE IN PSEVDOIZBRUHI

Nozokomialne psevdоеpidemije so opredeljene kot skupek lažnih okužb zaradi kontaminacije prek kontaktov, opreme ali v laboratoriju, lahko gre tudi za umetno in neupravičeno povezovanje pravih okužb (52). Morda najpomembnejša značilnost psevdookužbe je neskladje med kliničnimi značilnostmi in laboratorijskimi rezultati. Kadar opazimo neujemanja, moramo biti pri interpretaciji laboratorijskih izvidov še posebno previdni (13). Obstaja več poročil o domnevnih izbruhih zaradi kontaminiranih bronhoskopov. Bronhoskopska oprema se običajno kontaminira zaradi neustrezne dezinfekcije, uporabe vode iz pipe ali kontaminiranih lokalnih anestetikov. Navadno se na določenem oddelku pojavi povečano število enakega izolata NTM, bolniki so brez pripadajoče klinične slike, ob ponavljajočih se bronhoskopijah se ne izolira iste NTM (13). Steere s sodelavci je poročal o psevdoizbruhu z *M. gordonae*, ki je bil posledica kontaminirane stekleničke z barvilom, dodanim lokalnemu anestetiku, ki ga je uporabljal le en bronhoskopist (53). Tovrstne psevdoizbruhe so povzročili tudi *M. chelonae*, MAC in *M. xenopi* (55, 56). Psevdoizbruhe, ki niso povezani z endoskopi, večinoma povzročijo hitro rastoče mikobakterije. Ustrezen nadzor in postopki obvladovanja okužb so ključni pri preprečevanju širjenja bolnišničnih psevdoizbruhov. V teh okoljih so pomembna stalna prizadevanja za nadzor kakovosti (13).

IZKUŠNJE V SLOVENIJI

Leta 2015 smo tudi v Sloveniji imeli manjši izbruh okužb po lepotnih operacijah dojk. Bolnice so bile operirane na isti kliniki znotraj nekaj dni. Povzročitelj je bila mikobakterija *M. senegalense* iz sklopa *M. fortuitum*. Enak sev je bil izoliran iz okolja v operacijskem bloku, kar je bilo potrjeno z WGS (56).

Bolniki s CF so tudi v Sloveniji najpogosteje kolonizirani z mikobakterijo *M. abscessus* subsp. *abscessus*. Po naših laboratorijskih in kliničnih podatkih smo z veliko gotovostjo imeli prenos med bolnikoma, kar pa se ni podrobneje molekularno raziskalo.

V prispevku sva se omejili na netuberkulozne mikobakterije. Vseeno je vsaj za slovenski prostor smiselno omeniti, da so se v preteklosti številni prenosi bacilov tuberkuloze zgodili znotraj bolnišnic tako zaradi neločevanja tuberkuloznih od ostalih bolnikov kot zaradi prenosov z aparati, še posebno z bronhoskopi. Kot je v svojem doktoratu odkrila Manca Žolnir-Dovč, so bili tudi v Sloveniji v devetdesetih letih prejšnjega stoletja pogosti prenosi tuberkuloze z neustrezno očiščenimi in dezinficiranimi bronhoskopi. V večini primerov je bil predhodno bronhoskopiran bolnik močno kužen (mikroskopsko pozitiven), a pred bronhoskopijo nihče ni pomislil na možnost tuberkuloze, kar je pomenilo krajši čas razkuževanja bronhoskopov (57).

Po naših vsakodnevnih opažanjih so NTM (*M. gordonae*, *M. xenopi*) pogosto izolirane tudi iz kužnin, vzeti z bronhoskopi v različnih bronhoskopskih centrih po državi. Izolati so lahko klinično pomembni za bolnika. Pri enkratnem izolatu z majhnim številom mikobakterij vrste *M. gordonae* je tudi pri nas potrebno razmišljati o psevdoizbruhu. To nakazuje še vedno ne dovolj učinkovito razkuževanje in spiranje bronhoskopov s sterilno vodo, da bi lahko eradicali NTM.

ZAKLJUČEK

Okužbe z NTM, pridobljene v bolnišničnem okolju, so iz leta v leto pomembnejše. Vzroka za to sta vsaj dva: naraščanje imunsko oslabljenih bolnikov na eni strani in napredek znanosti na drugi, ki lahko tudi po več letih razloži marsikateri zaplet in smrt bolnikov. NTM so namreč oportunistični mikroorganizmi, ki lahko rasejo zelo počasi. Zato je nadvse pomembno, da o možnosti mikobakterij kot povzročitelju bolnišničnih okužb razmišljamo na vsakem koraku. Prenosi NTM z različnimi aparati so se dogajali in se dogajajo še danes na vseh koncih sveta. V zadnjem desetletju naraščata predvsem število pooperacijskih okužb kože in mehkih tkiv ter število okužb po kardiokirurških operacijah z uporabo toplotnih izmenjevalcev. Psevdo-izbruhi pa so nekakšen indikator našega dela.

NTM so tudi v Sloveniji vseprisotne in postajajo ob povečanem številu imunsko oslabljenih bolnikov vse pogostejše. Pri prepoznavanju okužb z mikobakterijami je ključno, da pomislimo nanje in pošljemo vzorce na ustrezno kultivacijo v laboratorije, ki so za to specializirani. Odkrivanje in identifikacija NTM sta lahko dolgotrajna, še daljše in zahtevnejše je njihovo zdravljenje, ki traja tudi več kot leto dni. Ker je najpomembnejši vir prenosa mikobakterij pitna voda, je v vseh predvidenih postopkih nujna uporaba sterilne vode.

LITERATURA

1. Van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PNR, Van Soolingen D. Environmental sources of rapid growing nontuberculous mycobacteria causing disease in humans. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(10):888–93.
2. Ahmed I, Tiberi S, Farooqi J, Jabeen K, et al. Non-tuberculous mycobacterial infections—A neglected and emerging problem. *Int J Infect Dis.* 2020;92:S46–50.
3. Esteban J, García-Coca M. Mycobacterium Biofilms. *Front Microbiol.* 2018 [cited 2023 Sep 20]. Dostopno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.02651>.
4. Phillips MS, von Reyn CF. Nosocomial Infections Due to Nontuberculous Mycobacteria. *Clin Infect Dis.* 2001;33(8):1363–74.
5. Walker J, Moore G, Collins S, et al. Microbiological problems and biofilms associated with *Mycobacterium chimaera* in heater-cooler units used for cardiopulmonary bypass. *J Hosp Infect.* 2017;96(3):209–20.
6. Tortoli E. Impact of Genotypic Studies on Mycobacterial Taxonomy: the New Mycobacteria of the 1990s. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(2):319–54.
7. Li T, Abebe LS, Cronk R, Bartram J. A systematic review of waterborne infections from nontuberculous mycobacteria in health care facility water systems. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220(3):611–20.
8. Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, McNelly E, Winthrop KL. Nontuberculous Mycobacterial Disease Prevalence and Risk Factors: A Changing Epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2009;49(12):e124–9.
9. Buser GL, Laidler MR, Cassidy PM, et al. Outbreak of Nontuberculous Mycobacteria Joint Prosthesis Infections, Oregon, USA, 2010–2016 – V.25, N. 5 – maj 2019 – *Emerg. Infect. Dis.* – CDC; 2019 [cited 2023 Sep 20]. Dostopno na: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/5/18-1687_article.
10. Sood G, Parrish N. Outbreaks of nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(4):404.
11. Wallace RJ, Brown BA, Griffith DE. Nosocomial outbreaks/pseudo outbreaks caused by nontuberculous mycobacteria. *Annu Rev Microbiol.* 1998;52(1):453–90.
12. Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Nontuberculous Mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* Vol. 156. pp. S1–S25; 1997 [cited 2023 Sep 20]. Dostopno na: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/ajrccm.156.2.atsstatement?role=tab>.
13. Desai AN, Hurtado RM. Infections and outbreaks of nontuberculous mycobacteria in hospital settings. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2018;10(2):169–81.

-
14. Shin JH, Lee EJ, Lee HR, Ryu SM, Kim HR, et al. Prevalence of non-tuberculous mycobacteria in a hospital environment. *J Hosp Infect.* 2007;65(2):143–8.
 15. Cooksey RC, De Waard JH, Yakrus MA, et al. *Mycobacterium cosmeticum* sp. nov., a novel rapidly growing species isolated from a cosmetic infection and from a nail salon. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(6):2385–91.
 16. Covert T. C., Rodgers M. R., Reyes A. L., et al. Occurrence of Nontuberculous Mycobacteria in Environmental Samples; 1999 [cited 2023 Sep 20]. Dostopno na: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/aem.65.6.2492-2496.1999>.
 17. Torvinen E, Lehtola MJ, Martikainen PJ, Miettinen IT. Survival of *Mycobacterium avium* in Drinking Water Biofilms as Affected by Water Flow Velocity, Availability of Phosphorus, and Temperature. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(19):6201–7.
 18. Tiwari TSP, Ray B, Jost KC Jr, et al. Forty Years of Disinfectant Failure: Outbreak of Postinjection *Mycobacterium abscessus* Infection Caused by Contamination of Benzalkonium Chloride. *Clin Infect Dis.* 2003;36(8):954–62.
 19. Adékambi T, Ben Salah S, KhliF M, et al. Survival of Environmental Mycobacteria in *Acanthamoeba polyphaga*. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72(9):5974–81.
 20. Zweijpenning SMH, Ingen J van, Hoefsloot W. Geographic Distribution of Nontuberculous Mycobacteria Isolated from Clinical Specimens: A Systematic Review. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(3):336–42.
 21. Chien JY, Lai CC, Sheng WH, Yu CJ, Hsueh PR. Pulmonary Infection and Colonization with Nontuberculous Mycobacteria, Taiwan, 2000–2012 – V. 20, N. 8 — August 2014 – *Emerg. Infect. Dis.* – CDC; 2014 [cited 2023 Sep 20]; Dostopno na: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/8/13-1673_article.
 22. Al Houqani M, Jamieson F, Chedore P, et al. Isolation Prevalence of Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria in Ontario in 2007. *Can Respir J.* 2011;18(1):19–24.
 23. Martiniano SL, Davidson RM, Nick JA. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis: Updates and the path forward. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(S48):S29–36.
 24. Bryant et al. Population-level genomics identifies the emergence and global spread of a human transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science.* 2016;354(6313):751–757.
 25. Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2013;381(9877):1551–60.
 26. Chang CY, Tsay RW, Lin LC, Liu CE. Venous catheter-associated bacteremia caused by rapidly growing mycobacteria at a medical center in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* 2009;42(4):343–50.
 27. De Groote MA, Huitt G. Infections Due to Rapidly Growing Mycobacteria. *Clin Infect Dis.* 2006;42(12):1756–63.
 28. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367–416.
 29. Bolan G, Reingold AL, Carson LA, Silcox VA, et al. Infections with *Mycobacterium chelonae* in Patients Receiving Dialysis and Using Processed Hemodialyzers. *J Infect Dis.* 1985;152(5):1013–9.
 30. Lowry PW, Sague CMB, Bland LA, et al. *Mycobacterium chelonae* Infection among Patients Receiving High-Flux Dialysis in a Hemodialysis Clinic in California. *J Infect Dis.* 1990;161(1):85–90.
 31. Maleki MR, Moaddab SR, Kafil HS. Hemodialysis waters as a source of potentially pathogenic mycobacteria (PPM). *Desalination Water Treat.* 2019;152:168–73.
 32. Sartori FG, Leandro LF, Montanari LB, et al. Isolation and Identification of Environmental Mycobacteria in the Waters of a Hemodialysis Center. *Curr Microbiol.* 2013;67(1):107–11.
 33. Nascimento H, Viana-Niero C, Nogueira CL, Martins Bispo PJ, et al. Identification of the Infection Source of an Outbreak of *Mycobacterium Chelonae* Keratitis After Laser in Situ Keratomileusis. *Cornea.* 2018;37(1):116.
 34. Villar GB, Freitas FT de M, Ramos JP, Campos CED, et al. Risk Factors for *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* Infection After Laparoscopic Surgery During an Outbreak in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(1):81–6.
 35. Kasamatsu Y, Nakagawa N, Indue K ichiro, et al. Peritonitis due to *Mycobacterium fortuitum* Infection Following Gastric Cancer Surgery. *Intern Med.* 1999;38(10):833–6.
 36. Hoffman PC, Fraser DW, Robicsek F, et al. Two Outbreaks of Sternal Wound Infections Due to Organisms of the *Mycobacterium fortuitum* Complex. *J Infect Dis.* 1981;143(4):533–42.

-
37. Sharma P, Vazquez Guillet L, Miljkovic G. Atypical Mycobacterial Infection after Abdominoplasty Overseas: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Infect Dis.* 2016;2016:3642567.
 38. Schnabel D, Esposito DH, Gaines J, et al. Multistate US Outbreak of Rapidly Growing Mycobacterial Infections Associated with Medical Tourism to the Dominican Republic, 2013–2014. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(8):1340–7.
 39. Tattoo-Associated Nontuberculous Mycobacterial Skin Infections — Multiple States, 2011–2012; 2012 [cited 2023 Sep 28]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6133a3.htm>.
 40. Kennedy BS, Bedard B, Younge M, et al. Outbreak of *Mycobacterium chelonae* Infection Associated with Tattoo Ink. *N Engl J Med.* 2012;367(11):1020–4.
 41. Conaglen PD, Laurenson IF, Sergeant A, et al. Systematic review of tattoo-associated skin infection with rapidly growing mycobacteria and public health investigation of a cluster in Scotland, 2010. *Eurosurveillance.* 2013;18(32):20553.
 42. Atkins BL, Gottlieb T. Skin and soft tissue infections caused by nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(2):137.
 43. Ivan M, Dancer C, Koehler AP, et al. Mycobacterium chelonae Abscesses Associated with Biomesotherapy, Australia, 2008. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(9):1493–5.
 44. Achermann Y, Rössle M, Hoffmann M, et al. Prosthetic Valve Endocarditis and Bloodstream Infection Due to Mycobacterium chimaera. *J Clin Microbiol.* 2013;51(6):1769–73.
 45. Kohler P, Kuster SP, Bloemberg G, et al. Healthcare-associated prosthetic heart valve, aortic vascular graft, and disseminated *Mycobacterium chimaera* infections subsequent to open heart surgery. *Eur Heart J.* 2015;36(40):2745–53.
 46. Sax H, Bloemberg G, Hasse B, et al. Prolonged Outbreak of Mycobacterium chimaera Infection After Open-Chest Heart Surgery. *Clin Infect Dis.* 2015;61(1):67–75.
 47. Haller S, Höller C, Jacobshagen A, et al. Contamination during production of heater-cooler units by Mycobacterium chimaera potential cause for invasive cardiovascular infections: results of an outbreak investigation in Germany, April 2015 to February 2016. *Eurosurveillance;* 2016;21(17) [cited 2022 May 28]. Dostopno na: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30215>.
 48. Inojosa WO, Giobbia M, Muffato G, et al. Mycobacterium chimaera infections following cardiac surgery in Treviso Hospital, Italy, from 2016 to 2019: Cases report. *World J Clin Cases.* 2019;7(18):2776–86.
 49. Schreiber PW, Kohl TA, Kuster SP, et al. The global outbreak of Mycobacterium chimaera infections in cardiac surgery—a systematic review of whole-genome sequencing studies and joint analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(11):1613–20.
 50. Scriven JE, Scobie A, Verlander NQ, et al. Mycobacterium chimaera infection following cardiac surgery in the United Kingdom: clinical features and outcome of the first 30 cases. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(11):1164–70.
 51. Zweifel SA, Mihic-Probst D, Curcio CA, et al. Clinical and Histopathologic Ocular Findings in Disseminated Mycobacterium chimaera Infection after Cardiothoracic Surgery. *Ophthalmology.* 2017;124(2):178–88.
 52. Goodman RA, Smith JD, Kubica GP, et al. Nosocomial mycobacterial pseudoinfection in a Georgia hospital. *Infect Control IC.* 1984;5(12):573–6.
 53. Steere AC, Corrales J, Graevenitz A von. A Cluster of Mycobacterium Gordona Isolates from Bronchoscopy Specimens 1,2. *Am Rev Respir Dis;* 2015 [cited 2023 Sep 27]. Dostopno na: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/arrd.1979.120.1.214?role=tab>.
 54. Wheeler PW, Lancaster D, Kaiser AB. Bronchopulmonary Cross-Colonization and Infection Related to Mycobacterial Contamination of Suction Valves of Bronchoscopes. *J Infect Dis.* 1989;159(5):954–8.
 55. Pappas SA, Schaaff DM, DiCostanzo MB, et al. Contamination of Flexible Fiberoptic Bronchoscopes. *Am Rev Respir Dis;* 2015 [citrano 2023 Sep 27]. Dostopno na: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/arrd.1983.127.3.391a?role=tab>.
 56. Grmek-Košnik I, Dermota U, Svetina P, Žolnir-Dovč M. Mycobacterium fortuitum de novo outbreak in surgery practice Tip dela: 1.12 objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci. Proceedings of the 7th Slovenian Pneumology, Allergology and Immunology Congress : 10th - 12th of December 2020.
 57. Žolnir-Dovč M. Molekularno epidemiološka raziskava izolatov bakterije Mycobacterium tuberculosis v Sloveniji: [Doktorska naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2004.
-

Enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze – algoritem ukrepanja v UKC Ljubljana

Carbapenemase-producing enterobacteriaceae – algorithm of action at University Medical Centre Ljubljana

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze, algoritem ukrepanja, izolacijski ukrepi

V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana smo pripravili navodila za delo za preprečevanje širjenja bakterij, ki izločajo karbapenemaze. V dokumentu smo opredelili, pri katerih bolnikih je tveganje, da so nosilci takšnih bakterij, veliko, in je zato pri njih že takoj ob sprejemu treba začeti izvajati ukrepe kontaktne izolacije. Določili smo skupine bolnikov, pri katerih moramo ob sprejemu zaradi možne kolonizacije poleg standardnih brisov, s katerimi iščemo proti meticilinu odporne *Staphylococcus aureus* in enterobakterije, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra, odvzeti še brise na bakterije, ki izločajo karbapenemaze. Prav tako smo opredelili tveganje za prenos z enega bolnika na drugega in glede na to tudi stopnjo izolacijskih posegov.

ABSTRACT

KEY WORDS: carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*, action algorithm, isolations

In the University Medical Center Ljubljana, we have prepared guidelines for preventing the spread of carbapenemase-producing bacteria. In the document, we have defined which patients are at high risk of carrying such bacteria and require immediate implementation of contact isolation measures upon admission. We have identified groups of patients for whom, in addition to standard swabs used to detect methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*, swabs for carbapenemase-producing bacteria should also be taken upon admission due to possible colonization. We have also assessed the risk of transmission from one patient to another and determined the level of isolation measures accordingly.

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

³ Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: mateja.logar@kclj.si

UVOD

Odpornost bakterij proti antibiotikom je verjetno stara toliko kot same bakterije. Vemo, da so bili geni za razgradnjo antibiotikov prisotni v bakterijskem genomu že davno pred začetkom uporabe protimikrobnih učinkovin v sodobni medicini. Bakterije, odporne proti karbapenemom, so se začele pojavljati v devetdesetih letih prejšnjega stoletja in kmalu so se pojavile tudi karbapenemaze (1, 2). Svetovna zdravstvena organizacija je bakterije, ki izločajo karbapenemaze, uvrstila na seznam povzročiteljev, ki predstavljajo hudo zdravstveno grožnjo (3). Znano je, da na razvoj bakterijske odpornosti vpliva poraba antibiotikov, širjenje v bolnišničnem okolju pa omogoča slaba bolnišnična higiena. Idealno bi bilo, da bi bili vsi bolniki, kolonizirani z bakterijami, ki so odporne proti številnim antibiotikom, nameščeni v enoposteljnih sobah, ob tem pa bi se upoštevali ustrezni ukrepi kontaktne izolacije (4). Žal v praksi to ni izvedljivo, saj je število bolniških postelj v Sloveniji pod evropskim povprečjem, še slabše pa je stanje z enoposteljnimi sobami (5). Zato je v praksi potrebno sprejeti določene kompromise, da lahko zagotavljamo učinkovito zdravstveno oskrbo čim večjemu številu bolnikov na čim bolj varen način. Zaradi tega smo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana pripravili navodila za preprečevanje prenosa bakterij, ki izločajo karbapenemaze, glede na realno stanje in možnosti izvajanja izolacijskih ukrepov.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA KOLONIZACIJO Z BAKTERIJAMI, KI IZLOČAJO KARBAPENEMAZE

Dejavniki tveganja za pojav bakterij, ki izločajo karbapenemaze, še niso povsem razjasnjeni, so pa podobni kot pri po Gramu negativnih bakterijah, ki izločajo beta-laktamaze razširjenega spektra. Najpogosteje kolonizacijo z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze, povežujemo z naslednjimi dejavniki: hospitalizacija v zdravstvenih ustanovah, kjer že imajo karbapenemaze (zlasti bolnišnice v tujini – Hrvaška, Srbija, Bosna in Hercegovina, Črna gora, Kosovo, Grčija, Italija, Bolgarija, Romunija, severna Afrika, Indija, ZDA idr.), stik z bolnikom, ki ima že dokazano okužbo/kolonizacijo z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze, predhodna okužba/kolonizacija z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze, predhodno zdravljenje z antibiotiki s širokim spektrom delovanja, zdravljenje na oddelku/enoti za intenzivno zdravljenje/nego.

Bakterije, ki izločajo karbapenemaze, lahko paciente samo poseljujejo ali pa povzročajo različne okužbe. Najpogosteje je poseljeno črevesje, ki je tudi sicer naravni rezervoar enterobakterij. Takšna poseljenost lahko traja dolgo, tudi več mesecev ali celo let. Oseba, poseljena z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze, je lahko vir okužbe za druge bolnike ali zbolí sama. Spekter okužb je enak kot pri bakterijah iste vrste brez karbapenemaz. Najpogostejše so okužbe kroničnih ran, okužbe sečil (pogosteje pri bolnikih s stalnim urinskim katetrom), okužbe dihal, ki so pogostejše pri mehansko predihavanih bolnikih ali bolnikih s traheostomo, in okužbe krvi (2, 6).

UKREPI ZA PREPREČEVANJE ŠIRJENJA KARBAPENEMAZ

Ukrepe za preprečevanje širjenja karbapenemaz lahko razdelimo v tri skupine:

1. Zgodnje odkrivanje: vsi bolniki, pri katerih smo v preteklosti že osamili bakterije, ki izločajo karbapenemaze, bodo imeli v bolnišničnem informacijskem sistemu ustrezno oznako (C! ali C). Zato je pomembno, da ob sprejemu to tudi preverimo.

Bolnikom, pri katerih obstaja nevarnost, da so nosilci bakterij, ki izločajo karbapenemaze, takoj ob sprejemu odvzamemo nadzorne brise za poskus osamitve teh bakterij. Prav tako odvzamemo brise bolnikom, ki so bili v stiku z nosilcem bakterij, ki izločajo karbapenemaze. Brise odvzamemo tudi bolnikom ob premestitvi na drug oddelek, če so bili na primarnem oddelku v stiku z bolnikom, pri katerem smo potrdili poseljenost ali okužbo z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze, če je od zadnjega odvzema ustreznih kužnin minilo več kot tri dni. Če je izvid negativen, preiskavo ponovimo čez en teden. Enkrat tedensko jemljemo nadzorne brise na prisotnost bakterij, ki izločajo karbapenemaze, pri vseh bolnikih v enotah intenzivne nege in na oddelkih za intenzivno zdravljenje, če je v njih hospitaliziran bolnik, pri katerem smo ali iz nadzornih ali iz kliničnih kužnin osamili bakterije, ki izločajo karbapenemaze.

Primarna nadzorna kužnina je bris danke ali stome oziroma vzorec iztrebkov. Pomembno je, da odvzamemo ustrezen bris in na spremnem listu označimo, da želimo preiskavo na bakterije, ki izločajo karbapenemaze.

2. Strogi ukrepi kontaktne izolacije: vse bolnike, za katere že ob sprejemu vemo, da so nosilci ali da so okuženi z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze, namestimo v ustrezne izolacijske sobe. Idealna je namestitev v enoposteljne sobe z lastno kopalnico in sanitarijami. Kadar to ni mogoče, združujemo bolnike, ki so kolonizirani z enakimi ali zelo podobnimi bakterijami (npr. bakterije, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra, razen *Escherichia coli*), po principu kohortne osamitve.

Bolnike, ki so bili v preteklosti nosilci ali so bili okuženi z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze, bolnike, ki so bili premeščeni iz bolnišnice v tujini ali so bili v tujini obravnavani v zdravstvenih ustanovah v zadnjih šestih mesecih, ter bolnike, ki so bili v neposrednem stiku z drugim bolnikom ali oskrbovancem negovalne ustanove, pri katerem je bilo dokazano nosilstvo ali okužba z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze, takoj po sprejemu namestimo v izolacijske sobe. Govorimo o preemtivni osamitvi, ki traja do prejema vsaj dveh negativnih mikrobioloških izvidov.

Če pri bolniku, ki ni nameščen v izolacijsko sobo, potrdimo nosilstvo ali okužbo z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze, moramo tega bolnika čim prej premestiti v ustrezno izolacijsko sobo. Dokler namestitev ni mogoča, mora zdravstveno osebje dosledno upoštevati vse ukrepe kontaktne izolacije. Prednost pri nameščanju imajo bolniki, ki so higiensko neurejeni, inkontinentni, imajo kronične rane in/ali vstavljene različne katetre oziroma trahealno kanilo ali stome. Poleg tega veljajo še nekatera skupna priporočila:

- Ne združujemo bolnikov, ki so kolonizirani z različnimi večkratno odpornimi bakterijami.
- Pri uporabi osebne varovalne opreme in pri intenzivnih stikih z bolnikom (izpostavljenost telesnim tekočinam in nega) preko zaščitnega plašča namestimo še zaščitni predpasnik. Ob vsakem stiku z bolnikom uporabljamo zaščitne rokavice, masko pa le, če ima bolnik bakterije, ki izločajo karbapenemaze, v dihalih ali če izvajamo posege, pri katerih se tvori aerosol.
- Za bolnika naj skrbi izkušeno osebje, dodeljeno za delo samo pri tem bolniku. Če to ni mogoče in če zdravstveno stanje bolnika to dopušča, naj se zdravstvena nega pri njem opravlja na koncu.

-
- Kolonizirane bolnike premeščamo na druge oddelke oziroma iz drugih bolnišnic le, kadar obstajajo jasne medicinske indikacije za to.
 - Potrebno je poostreno čiščenje/razkuževanje bolnikove okolice, pri tem uporabljamo običajna razkužila in čistila.
 - Posebej moramo biti pozorni na čiščenje in razkuževanje sanitarij. Bolnike poučimo o higieni rok po uporabi stranišča (umivanje in razkuževanje).
 - Po odpustu moramo bolniško posteljo očistiti in razkužiti v posteljni postaji. Novega bolnika ne smemo namestiti v posteljo, ki ni bila ustrezno higiensko obdelana.
 - V bolniški sobi naj bodo pripomočki, ki so namenjeni le temu bolniku (pripomočke za enkratno uporabo po odpustu bolnika zavržemo, ostale pripomočke za večkratno uporabo pa moramo razkužiti ali poslati v dezinfekcijo).
 - Če bolnika premestimo na drug oddelek ali v drugo bolnišnico, moramo ta oddelek predhodno obvestiti o nosilstvu/okužbi z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze.
 - Negativen mikrobiološki izvid ni pogoj za premestitev na negovalne oddelke, v domove za starejše ali v rehabilitacijske ustanove, morajo pa biti v ustanovi, kamor bolnika premeščamo, seznanjeni s tem, da je bolnik nosilec bakterij, ki izločajo karbapenemaze.
 - Če bakterije, ki izločajo karbapenemaze, osamimo v bolnikovih iztrebkih, brisu danke ali stome, moramo ukrepe kontaktne osamitve izvajati do odpusta.
 - Kadar bakterije, ki izločajo karbapenemaze, osamimo v drugih kužninah, ne pa tudi v iztrebkih, brisu zadnjika ali stome, lahko izolacijske ukrepe prekinemo po tem, ko so prej pozitivne kužnine in bris zadnjika ali stome trikrat zapored negativni v razmiku vsaj enega tedna med posameznimi odvzemi, pod pogojem, da bolnik ob odvzemu vsaj 48 ur ne prejema antibiotične terapije, učinkovite proti bakterijam, ki izločajo karbapenemaze.
 - V primeru epidemiološkega suma na nosilstvo bakterij, ki izločajo karbapenemaze, in hkrati negativnimi mikrobiološkimi izvidi je treba 48 ur po zadnjem odmerku antibiotika ponoviti odzem nadzornih kužnin. Ob negativnem izvidu odzem ponovimo čez sedem dni. Če tudi v teh kužninah ne osamimo bakterij, ki izločajo karbapenemaze, lahko izvajanje ukrepov kontaktne izolacije prekinemo.
 - Dekolonizacije ne izvajamo, saj zanjo ni priporočil ali standardnega protokola. Uporaba razkužilnih mil za osebno higieno ni potrebna.
 - Ob odpustu podatek o kolonizaciji obvezno vnesemo v odpustno dokumentacijo in med odpustne diagnoze.
 - Bolniku ob odpustu ali že prej damo zloženko NP UKCL 0021 Karbapenemaze.
 - Če je mogoče, naj se vsi posegi oziroma preiskave opravijo v bolnikovi sobi. Če to ni izvedljivo, naj bo bolnik obravnavan ob koncu predvidenega programa/urnika, ko se lahko po opravljeni preiskavi opravi dosledno čiščenje prostora in predmetov. A vendar oskrba bolnika ne sme biti odložena ali odklonjena.
3. Smiselna uporaba in nadzor nad porabo antibiotikov ter posvet z infektologom v primeru okužbe: omejitev uporabe antibiotikov, ki so najpomembnejši pri selekciji bakterij, ki izločajo karbapenemaze, je eden glavnih ukrepov za zajezi-

tev nastanka novih sevov, ki izločajo karbapenemaze. O omejitvi predpisovanja antibiotikov odloča Komisija za antibiotike UKCL, ki navodila objavlja na spletni strani. Pri zdravljenju okužb moramo upoštevati izbor antibiotikov in trajanje zdravljenja, ki ga predlagajo infektologi. V primerih nosilstva brez okužbe antibiotikov ne uporabljamo.

Bolnike smo glede na stopnjo tveganja za prenose bakterij, ki izločajo karbapenemaze, razvrstili v tri skupine. Prav tako smo glede na stopnjo tveganja za prenos opredelili ukrepe, ki jih moramo izvajati. Podrobnosti so predstavljene v preglednicah 1 in 2 (6).

Preglednica 1. Razvrstitev bolnikov glede na stopnjo tveganja za prenos bakterij, ki izločajo karbapenemaze (6).

Stopnja tveganja	Bolnikovi dejavniki in postopki nege
Visoka	Driska, inkontinenca za blato Rana z izcedkom Dolgotrajno mehansko predihavanje Zmedenost, demenca Vsadki in katetri Predvideni invazivni posegi oziroma izvajanje invazivnih posegov
Srednja	Pomoč pri osebni higieni Slabša pokretnost Izvajanje fizikalne rehabilitacije
Nizka	Samostojen pri osebni higieni in vsakdanjih opravilih, vodljiv in sodelujoč bolnik

Preglednica 2. Izolacijski ukrepi glede na stopnjo tveganja za prenos bakterij, ki izločajo karbapenemaze (6).

Stopnja tveganja	Izolacijski ukrepi
Visoka	Izolacija v enoposteljni sobi z lastno kopalnico in sanitarijami do prejema izvidov nadzornih kužnin ali do odpusta.
Srednja	Izolacija v enoposteljni sobi z lastno kopalnico in sanitarijami do prejema izvidov nadzornih kužnin oziroma do odpusta, če je to mogoče. Dokler izolacija v enoposteljni sobi ni mogoča, dosledno izvajanje strogih ukrepov kontaktne izolacije in dosledno čiščenje okolice.
Nizka	Dosledno izvajanje splošnih higienskih ukrepov.

ZAKLJUČEK

Širjenje bakterij, ki izločajo karbapenemaze, je velik javnozdravstveni problem. Zato je naloga vseh zdravstvenih delavcev, da upoštevajo in izvajajo vse ukrepe, s katerimi lahko preprečimo prenose bakterij, ki izločajo karbapenemaze v bolnišničnem okolju, sem sodita tudi zgodnja prepoznavna in odkrivanje nosilcev bakterij, ki izločajo karbapenemaze. Poleg tega moramo z ukrepi načrtovane rabe protimikrobnih učinkovin poskrbeti, da izvajamo čim manjši selekcijski pritisk in tako zmanjšamo oziroma upočasnimo nastanek novih sevov bakterij, ki izločajo karbapenemaze ali razvijajo nove tipe odpornosti proti protimikrobnim zdravilom.

LITERATURA

1. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417–33.
2. Ilan MB, Kjerulf A. Who should be screened for Carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE) and when? A systematic review. *J Hosp Infect.* 2023:S0195-6701(23)00318-3.
3. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [cited 2023 Oct 6]. Dostopno na: WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed.
4. Antimicrobial resistance. [cited 2023 Oct 6]. Dostopno na: Antimicrobial resistance (who.int).
5. Hospitals beds and discharges. [cited 2023 Oct 6]. Dostopno na: Hospital beds and discharges | Health at a Glance: Europe 2022 : State of Health in the EU Cycle | OECD iLibrary (oecd-ilibrary.org).
6. Pripravljeno po: Navodilo za delo UKCL. Ukrepi za preprečevanje prenosa bakterij, ki izločajo karbapenemaze. Dostopno v sistemu EDGE UKCL.

Okužbe ortopedskih vzorcev z večkratno odpornimi stafilokoki

Prosthetic joint infection with multi-drug resistant staphylococci

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe sklepnih protez, večkratno odporne bakterije, *S. aureus*, *S. epidermidis*

Izhodišča: Okužbe sklepnih protez so velik diagnostični izziv, zahtevajo pa tudi zapleteno kirurško in protimikrobno zdravljenje. Identifikacija povzročitelja okužbe in določitev njegove občutljivosti za antibiotike sta za uspešno zdravljenje okužbe ključni. V študiji smo analizirali vzorce odpornosti in občutljivosti za različne antibiotike (rezistotipe) dveh najpogostejših povzročiteljev okužb sklepnih protez, *S. aureus* in *S. epidermidis*.

Metode: V analizo smo vključili vse izolate, ki smo jih osamili iz ortopedskih kužnin, odvzetih pri revizijskih operacijah v Ortopedski bolnišnici Valdoltra, v obdobju od 2012 do 2022.

Rezultati: Kultivacija kužnin je bila pozitivna v 975 (23,5 %) od 4152 primerov revizijskih operacij. *Staphylococcus aureus* je bil prisoten v 32,4 %, *Staphylococcus epidermidis* pa v 26,6 % pozitivnih primerov. Proti meticilinu odporni izolati *S. aureus* (MRSA) in *S. epidermidis* (MRSE) so bili prisotni v 6 % in 58,3 %. Odpornost proti trem ali več antibiotikom je bila potrjena pri 10,1 % izolatov *S. aureus* in 52,9 % izolatov *S. epidermidis*.

Zaključek: V klinični praksi so podatki o rezistotipih najpogostejših povzročiteljev okužb sklepnih protez ključni za uspešno začetno izbiro izkustvenega zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: periprosthetic joint infection, multi drug resistant bacteria, *S. aureus*, *S. epidermidis*

Introduction: Prosthetic joint infections pose a significant diagnostic challenge and require complex surgical and antimicrobial treatment. The identification of the infection-causing agent and determination of its antibiotic sensitivity are crucial for the successful treatment of the infection. In our study, we analysed the antimicrobial profiles of two most common causative bacteria of prosthetic joint infections, *S. aureus* and *S. epidermidis*.

1 Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Verdijeva ulica 11, 6000 Koper

2 Ortopedska bolnišnica Valdoltra, Jadranska cesta 31, 6280 Ankaran

Korespondenca: mitja.rak@nlzoh.si

Methods: We included all isolates obtained from orthopaedic specimens retrieved during revision surgeries at Valdoltra Orthopaedic Hospital from 2012 to 2022.

Results: We confirmed positive cultures in 975 (23.5 %) out of 4152 revision surgeries, with *S. aureus* present in 32.4 % and *S. epidermidis* in 26.6 % of the positive cases. Meticilin-resistant isolates of *S. aureus* (MRSA) and *S. epidermidis* (MRSE) were found in 6 % and 58.3 %, respectively. Resistance to three or more antibiotics was found in 10.1 % of *S. aureus* isolates and 52.9 % of *S. epidermidis* isolates.

Conclusion: In clinical practice, it is crucial to have knowledge of the antimicrobial profile of the most common causative agents of prosthetic joint infections for the successful initial selection of empirical antibiotic therapy.

UVOD

Artroplastika je eden od najpomembnejših medicinskih dosežkov 20. stoletja, saj pacientom omogoča izboljšanje gibljivosti in funkcionalnosti sklepa, obenem pa odpravi bolečine. Kljub uspešnosti operacije se pri nekaterih pacientih pojavijo zapleti, ki zahtevajo zamenjavo sklepne proteze. Okužbe sklepnih protez (OSP) so sicer redke, pri kolkih se pojavljajo v 1,4 % in pri kolenih v 1,5 % primerov (1). OSP so najhujša oblika zapleta po primarni vstavitvi vsadka, saj predstavljajo diagnostični in terapevtski izziv ter povzročajo trpljenje pacienta, invalidnost in povečano smrtnost. Hkrati se zaradi podaljšanega bolnišničnega zdravljenja, revizijske operacije, ki pogosto vključuje odstranitev proteze, in dolgotrajnega zdravljenja z antibiotiki bistveno povečajo stroški zdravljenja (2). Kljub napredku na področju molekularne diagnostike v OSP ostaja kultivacija ortopedskih kužnin zlati standard, saj je edina metoda, ki omogoča identifikacijo povzročitelja okužbe in določitev njegove občutljivosti za antibiotike. Približno dve tretjini OSP povzročajo stafilokoki, med katerimi prevladujeta vrsti *Staphylococcus aureus* in *Staphylococcus epidermidis* (3). Vse večja prisotnost proti meticilinu odpornih izolatov *S. aureus* (MRSA) in proti meticilinu odpornih izolatov *S. epidermidis* (MRSE) otežuje izbor antibiotikov in potek zdravljenja (4). Poleg tega obe bakteriji na površini ortopedskih vsadkov tvorita biofilm, kjer imajo bakterije spremenjen metabolizem z upočasnjeno rastjo, zaradi česar so manj občutljive na delovanje antibiotikov, ki primarno zavirajo rast in razmnoževanje mikroorganizmov. Hkrati so bakterije v biofilmu obdane z ekstracelularnim matriksom, ki antibiotikom otežuje prehod in zmanjša vpliv delovanja imunskega sistema posameznika (5). Pri izbiri antibiotika za začetno izkustveno zdravljenje OSP so za kliničnega zdravnika velikega pomena podatki o vzorcih odpornosti in občutljivosti za različne antibiotike (rezistotipi) najpogostejših povzročiteljev OSP. Namen raziskave je bil določiti rezistotipe izolatov *S. aureus* in *S. epidermidis*, izoliranih pri pacientih z OSP.

MATERIALI IN METODE

Retrospektivno smo analizirali rezistotipe izolatov *S. aureus* in *S. epidermidis*, ki smo jih osamili iz ortopedskih kužnin, odvzetih pri revizijskih operacijah sklepnih protez in kosti v obdobju od 2012 do 2022 v Ortopedski bolnišnici Valdoltra. V analizo smo vključili izolate, ki smo jih osamili iz vzorcev granulacij in soniciranih ortopedskih vsadkov. Občutljivost izolatov za penicilin (P), ciprofloksacin (CIP), cefoksitin (FOX), tetraciklin (TE), eritromicin (E), gentamicin (GM), klindamicin (CC), rifampin

(RA) in trimetoprim s sulfametoksazolom (SXT) smo določili z metodo disk difuzije. Občutljivost izolatov za vankomicin (VA) smo določili z gradient difuzijsko metodo. Rezultate občutljivosti izolatov smo interpretirali v skladu s smernicami EUCAST (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*). Če je bil izolat z enakim rezistotipom hkrati izoliran iz granulacij in iz sonikata, smo ga obravnavali le enkrat. Uporabljene antibiotike smo razdelili v protimikrobne skupine v skladu s predlogom Magiorakosa in sodelavcev (6). Izolate, ki so bili odporni proti vsaj enemu antibiotiku v vsaj treh protimikrobnih skupinah, smo označili kot večkratno odporne bakterije (VOB) (6).

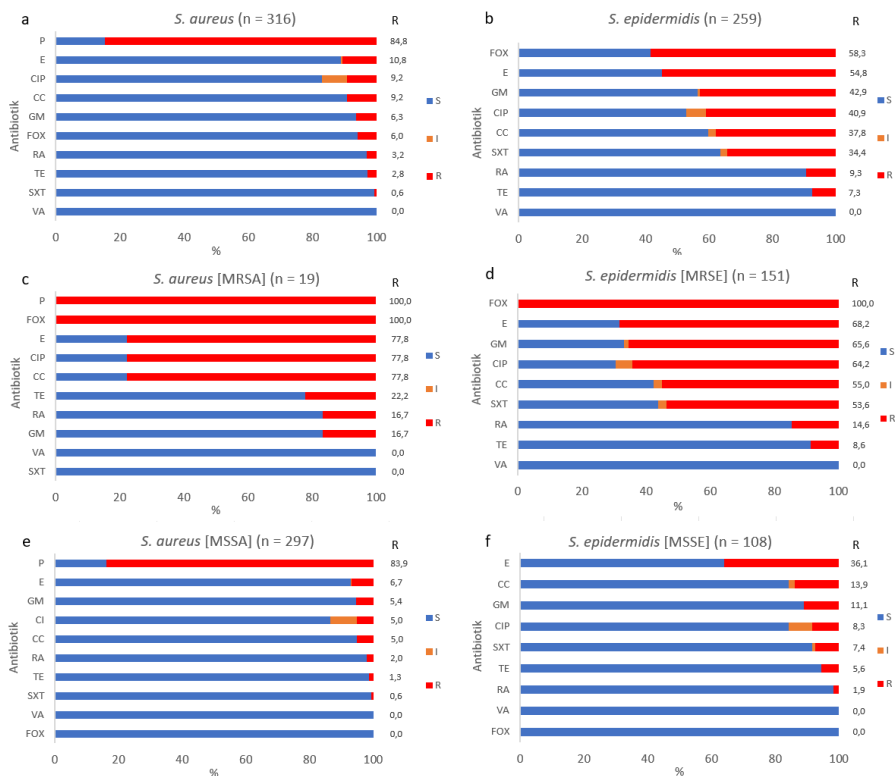
REZULTATI

V obdobju od 2012 do 2022 je bilo v Ortopedski bolnišnici Valdoltra opravljenih 4152 revizijskih operacij, kjer je bilo za mikrobiološko diagnostiko odvzeto obprotežno tkivo in/ali soniciran odstranjen ortopedski vsadek. S kultivacijo smo v 975 revizijskih operacijah (23,5 %) osamili mikroorganizme v vsaj eni izmed odvzetih kužnin. Prevalenca najpogosteje izoliranih vrst v padajočem vrstnem redu je naslednja: *S. aureus* (32,4 %), *S. epidermidis* (26,6 %), *Cutibacterium acnes* (11,4 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5,7 %), *Enterococcus faecalis* (5,7 %), *Staphylococcus capitis* (5,6 %), *Staphylococcus lugdunensis* (5,6 %), *Enterobacter cloacae* (4,7 %), *Escherichia coli* (4,3 %), in *Corynebacterium striatum* (3,1 %).

Pri 975 pozitivnih primerih smo v največjem deležu izolirali *S. aureus*, in sicer pri 316 (32,4 %), ter *S. epidermidis* v 259 (26,6 %) primerih. Delež MRSA med izolati *S. aureus* je bil 6 %. Delež MRSE med izolati *S. epidermidis* je bil 58,3 %.

Izolati *S. aureus* so bili v 84,8 % odporni proti penicilinu, vsi so bili občutljivi za vankomicin (Slika 1a). Izolati MRSA so imeli v primerjavi z izolati *S. aureus*, občutljivimi za meticilin – MSSA (Slika 1c in Slika 1e) višji odstotek odpornosti proti vsem testiranim antibiotikom razen SXT. Več kot tri četrtine (78,8 %) izolatov *S. aureus* je odpornih proti enemu ali dvema antibiotikoma (Preglednica 1). Izmed vseh izolatov *S. aureus* je bilo 10,1 % VOB. Največ izolatov (4,7 %) je bilo odpornih proti 3 skupinam antibiotikov hkrati, prevladovala je kombinacija odpornosti proti penicilinu, eritromicinu in klindamicinu. Izolati MRSA so bili v 89,5 % odporni proti vsaj trem antibiotikom. V dveh primerih (0,6 %) je bil izolat MRSA odporen proti vsem testiranim antibiotikom razen proti vankomicinu in trimetoprimu s sulfametoksazolom.

Slika 1: Vzorci odpornosti in občutljivosti za različne antibiotike (rezistotipi) za vse izolate *S. aureus* (a) in vse izolate *S. epidermidis* (b). Sliki 1c in 1e prikazujeta rezistotip za izolate *S. aureus*, odporne proti meticilinu (MRSA), in za izolate *S. aureus*, občutljive za meticilin (MSSA). Sliki 1d in 1f prikazujeta rezistotip za izolate *S. epidermidis*, odporne proti meticilinu (MRSE), in izolate *S. epidermidis*, občutljive za meticilin (MSSE).



Legenda: »R« nad vertikalno osjo desne strani vsakega grafa prikazuje odstotek odpornosti proti določenemu antibiotiku; penicilin (P), ciprofloksacin (CIP), cefoksitin (FOX), tetraciklin (TE), eritromicin (E), gentamicin (GM), klindamicin (CC), rifampin (RA), trimetoprim s sulfametoksazolom (SXT) in vankomicin (VA); S – občutljiv; I – intermediarno občutljiv ali občutljiv pri povečani izpostavljenosti; R – odporen

Večina izolatov *S. epidermidis* je bila odpornih proti več skupinam antibiotikov (Slika 1b). Proti vankomicinu odpornih izolatov *S. epidermidis* nismo dokazali. Izolati MRSE imajo v primerjavi z izolati *S. epidermidis*, občutljivimi za meticilin (MSSE), pri vseh antibiotikih, razen pri tetraciklinu, odstotek odpornosti višji za 12–55 % (sliki 1d in 1f). Med izolati *S. epidermidis* jih je bilo 27,8 % odpornih proti enemu ali dvema antibiotikoma (Preglednica 1). Več kot polovico izolatov *S. epidermidis* lahko opredelimo kot VOB (52,9 %). Največ je bilo izolatov, ki so bili odporni proti šestim antibiotikom hkrati (17 %), prevladovala je kombinacija odpornosti proti klindamicinu, ciprofloksacinu, eritromicinu, cefoksitinu, gentamicinu in trimetoprimu s sulfametoksazolom. Med izolati MRSE je bilo proti vsaj trem skupinam

antibiotikov odpornih 125 (82,8 %) primerov. V enem primeru (0,4 %) MRSE je bil izolat obenem odporen proti vsem testiranim antibiotikom z izjemo vankomicina in tetraciklina.

Preglednica 1: Predstavljen je delež izolatov, ki so odporni proti določenemu številu antibiotikov.

Izolat [n]	%									
	Število antibiotikov*									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	≥3**
<i>S. aureus</i> [316]	12,3	66,5	11,1	4,7	0,6	3,5	0,6	0	0,6	10,1
MRSA [19]	0	0	10,5	10,5	0	52,6	15,8	0	10,5	89,5
<i>S. epidermidis</i> [259]	19,3	17,0	10,8	7,7	12,0	10,4	17,0	5,4	0,4	52,9
MRSE [151]	0	6,6	10,6	10,6	17,9	15,9	28,5	9,3	0,7	82,8

Legenda: n – absolutno število izolatov; * število antibiotikov predstavlja skupine antibiotikov (glej (6)); ** delež izolatov, odpornih proti 3 ali več skupinam antibiotikov: MRSA – proti meticilinu odporen *S. aureus*; MRSE – proti meticilinu odporen *S. epidermidis*

RAZPRAVA

V študiji smo analizirali protimikrobno občutljivost izolatov *S. aureus* in *S. epidermidis*, ki smo jih najpogosteje osamili iz ortopedskih kužnin, odvzetih pri revizijskih operacijah sklepnih protez in kosti. *S. aureus* smo osamili pogosteje kot *S. epidermidis*, kar je v nasprotju z nekaterimi drugimi študijami, kjer je *S. epidermidis* najpogosteje prisoten mikroorganizem (7–10).

Tako kot v podobnih mednarodnih raziskavah (10) tudi naši rezultati kažejo, da so izolati *S. epidermidis* bolj odporni kot *S. aureus*, delež proti meticilinu odpornih izolatov med izolati *S. epidermidis* je desetkrat večji kot med izolati *S. aureus*. Ravno tako je med izolati *S. epidermidis* petkrat več VOB v primerjavi z izolati *S. aureus*. Pojav VOB-izolatov je skrb vzbujajoč, saj se za izkustveno zdravljenje OSP pogosto uporablja kombinacija različnih antibiotikov. Za zdravljenje OSP, kjer so prisotni stafilokoki, se kot prva izbira uporabljajo protistafilokokni penicilini, kot je flukloksacilin, ki pa ni primeren za zdravljenje okužb z izolati, odpornimi proti meticilinu. Med izolati *S. epidermidis* je bilo v naši raziskavi več kot polovica MRSE. Hkrati so bili izolati *S. epidermidis* pogosto odporni tudi proti gentamicinu, ciprofloksacinu in klindamicinu, ki se pogosto uporabljajo za zdravljenje OSP.

Za zdravljenje okužb z MRSA se kot prva izbira uporablja vankomicin, kar povzroča močan selekcijski pritisk na bakterije. Na prelomu novega tisočletja so se pojavili prvi izolati, ki so imeli zmanjšano občutljivost za vankomicin (angl. *Vancomycin intermediate S. aureus* – VISA) medtem ko so izolati z visoko stopnjo odpornosti proti vankomicinu (angl. *Vancomycin resistant S. aureus* – VRSA) redki (11, 12). Vsi izolati v naši študiji so bili za vankomicin občutljivi, vendar ostaja pojav izolatov VISA v OSP še vedno potencialna grožnja za javno zdravje, zato ga je treba predpisovati s previdnostjo.

Za zdravljenje OSP se pogosto uporablja rifampin, saj zelo dobro prehaja skozi biofilm (5). Vendar je potrebno zaradi hitrega razvoja odpornosti proti rifampinu

(13) uporabiti kombinacijo z drugimi antibiotiki. V naši študiji je odpornost proti rifampinu relativno nizka (manj kot 10 %), kar je v skladu z drugimi raziskavami (7, 14) in kaže na primerno rabo antibiotika.

S. aureus in *S. epidermidis* na površini ortopedskih vsadkov tvorita biofilme, zaradi česar je pogosto edini učinkovit način zdravljenja odstranitev proteze. Bakterije so v biofilmu zaščitene pred imunskim sistemom gostitelja in imajo v primerjavi s planktonskimi oblikami bakterij zmanjšano občutljivost za antibiotike (15). V *in vitro* razmerah rutinsko merimo občutljivost zgolj planktonskih bakterij v kratkem časovnem obdobju. V klinični praksi so bakterije izpostavljene antibiotikom dlje in so zaščitene v biofilmu, zaradi česar občutljivost izolata za antibiotike ni enaka občutljivosti bakterij v biofilmu. Z uporabo drugačnega pristopa, kot je MBEC (angl. *minimum biofilm eradication concentration*), lahko določimo minimalno koncentracijo antibiotika, ki uniči bakterije v biofilmu. Merjenje *in vitro* MBEC trenutno ni v rutinski uporabi, ampak se uporablja le v raziskovalne namene, vendar raziskave MBEC-meritev bolj natančno kažejo *in vivo* občutljivost za antibiotike (16), zato bi bilo potrebno metodologijo standardizirati za uporabo v klinični praksi. Za zdravljenje OSP se pogosto že uporabljajo najvišje koncentracije antibiotika, ki so še relativno varne za pacienta, vendar bi s poznavanjem MBEC lahko povečali možnosti za uspešnost zdravljenja. Pri izbiri antibiotične terapije bi lahko dodali lokalni antibiotik, ki preseže MBEC. Hkrati bi lahko te meritve pripomogle k spremembi kirurškega režima za paciente z zelo nizkim oziroma visokim MBEC. Pri nizkih rezultatih bi se lahko pogosteje odločili za ohranitev vsadka. Pri visokem MBEC pa bi se lahko pogosteje odločili za odstranitev okuženega vsadka, tudi kadar bi ostale okoliščine govorile v prid ohranitvi.

V klinični praksi so podatki o rezistotipih najpogostejših povzročiteljev OSP izjemnega pomena, saj pomagajo pri izbiri ustreznega izkustvenega zdravljenja, zlasti pri okužbah, kjer primarni pristop vključuje kirurški poseg, preden je znan rezultat mikrobioloških preiskav. Še bolj v pomoč bi bile nove smernice, ki bodo temeljile tudi na občutljivosti izolatov v biofilmu. S tem bomo pripomogli k racionalni uporabi antibiotikov ter preprečevanju pojava in širjenja odpornih sevov.

LITERATURA

1. Levašič V, Savarin D, Milošev I. Register artroplastike Ortopedske bolnišnice Valdoltra 2021. 2021 [cited 2023 Sep 4]. Dostopno na: <http://www.ob-valdoltra.si/sl/raziskovalna-dejavnost/registerartroplastike-ob-valdoltra>.
2. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(17-18):243-51.
3. Del Pozo JL, Patel R. Infection Associated with Prosthetic Joints. *N Engl J Med*. 2009;361(8):787-4.
4. Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, et al. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(7):1732-1739.
5. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1645-54.
6. Magiorakos A-P, 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. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(3):268-81.
7. Fröschen FS, Randau TM, Franz A, et al. Microbiological Trends and Antibiotic Susceptibility Patterns in Patients with Periprosthetic Joint Infection of the Hip or Knee over 6 Years. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(9):1244.
8. Hu L, Fu J, Zhou Y, et al. Trends in microbiological profiles and antibiotic resistance in periprosthetic joint infections. *J Int Med Res*. 2021;49(3):3000605211002784.

-
9. Stevoska S, Himmelbauer F, Stiftinger J, et al. Significant Difference in Antimicrobial Resistance of Bacteria in Septic Revision between Total Knee Arthroplasty and Total Hip Arthroplasty. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2):249.
 10. Triffault-Fillit C, Ferry T, Laurent F, et al. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(3):353–8.
 11. Cong Y, Yang S, Rao X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. *J Adv Res*. 2019;21:169–76.
 12. Shariati A, Dadashi M, Moghadam MT, et al. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):12689.
 13. Zavasky DM, Sande MA. Reconsideration of rifampin: a unique drug for a unique infection. *JAMA*. 1998;279(19):1575–7.
 14. Lazarinis S, Hailer NP, Järhult JD, et al. Incidence of Rifampicin Resistance in Periprosthetic Joint Infection: A Single-Centre Cohort Study on 238 Patients. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(10):1499.
 15. Zimmerli W, Moser C. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;65(2):158–68.
 16. Brady AJ, Lavery G, Gilpin DF, et al. Antibiotic susceptibility of planktonic- and biofilm-grown staphylococci isolated from implant-associated infections: should MBEC and nature of biofilm formation replace MIC? *J Med Microbiol*. 2017;66(4):461–9.