

Strokovni prispevek/Professional article

NAŠE IZKUŠNJE S PROTI VANKOMICINU ODPORNIM ENTEROKOKOM V SPLOŠNI BOLNIŠNICI JESENICE

OUR EXPERIENCES WITH VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCI IN
JESENICE GENERAL HOSPITAL

Helena Ribič¹, Irena Grmek-Košnik¹, Zdenka Kramar², Igor Rus²

¹ Laboratorij za medicinsko mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gosposvetska 12,
4000 Kranj

² Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

Izvleček

- Izhodišča** *Proti vankomicinu odporni enterokoki (VRE) so velik problem v zdravstvu, predvsem zaradi odpornosti na številne antibiotike in zaradi širjenja sevov v bolnišnicah in drugih ustanovah za nego bolnih. Geni za odpornost proti vankomicinu se lahko iz VRE širijo na druge enterokoke in tudi na druge po Gramu pozitivne koke, npr. Staphylococcus aureus. Strokovnjaki predvidevajo, da bi neuspešno obvladovanje sevov na meticilin odpornih S. aureus in VRE lahko pripeljalo do neobvladljivosti na vankomicin odpornih sevov S. aureus.*
- Metode** *V Laboratoriju za medicinsko mikrobiologijo Zavoda za zdravstveno varstvo Kranj izvajamo mikrobiološko diagnostiko za Splošno bolnišnico Jesenice. Nadzorne kužnine, usmerjene na osamitev VRE, smo začeli prejemati v maju 2007. Do 15. junija smo prejeli 364 kužnin, odvzetih 92 bolnikom. Pregledali smo tudi rezultate enterokokov, ki smo jih v laboratoriju osamili pri rednem delu v letih od 2004 do 2006 iz vzorcev vseh naročnikov.*
- Rezultati** *V triletnem obdobju smo med 1593 izolati enterokokov osamili 7 sevov VRE. Bakterijo VRE smo v Splošni bolnišnici Jesenice zaznali v mesecu maju 2007, ko smo pri bolniku na oddelku interne intenzivne medicine osamili sev E. faecium. Temu sevu je sledilo še devet sevov VRE z istim tipom odpornosti pri devetih bolnikih. Štirje bolniki, pri katerih smo najprej osamili VRE, so bili pred tem premeščeni iz iste bolnišnice, pri ostalih šestih bolnikih pa je bil skupen nevarnostni dejavnik – stik z VRE pozitivnim bolnikom.*
- Zaključki** *Obvladovanje bakterije VRE zahteva intenzivno ukrepanje. Potrebno je dejavno iskanje koloniziranih in okuženih, dosledno izvajanje osamitve bolnikov z bakterijo VRE in njihovih stikov, intenzivno izvajanje ukrepov za higieno rok, čiščenje in razkuževanje površin in opreme ter pravilna raba protimikrobnih zdravil.*
- Ključne besede** *proti vankomicinu odporni enterokok; bolnišnične okužbe*

Abstract

- Background** *Vancomycin-resistant enterococci (VRE) present a great problem in health care, especially because of their resistance to many groups of antibiotics and because of the way of their spreading in health care and long-term care institutions. Genes responsible for resistance to vancomycin can be transmitted to other species of enterococci and also to other gram-positive cocci, for example Staphylococcus aureus. Experts anticipate that failure to control methicilin-resistant S. aureus and VRE may make control of vancomycin-resistant S. aureus impossible.*

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Helena Ribič, Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gosposvetska 12, 4000 Kranj, tel.: 04 / 20 17 123, 031 641 245

Methods	<i>In the medical microbiology laboratory of Institute Public Health Kranj we perform microbiology diagnosis for Jesenice General Hospital, where surveillance culturing for VRE started in May 2007. Until 15th June, 364 surveillance samples for VRE were taken from 92 patients. We also analysed the results of enterococci that were isolated in our laboratory during routine work in the period from 2004 to 2006.</i>
Results	<i>In the three-year period we isolated 1593 strains of enterococci and among them 7 strains were VRE. In the Jesenice General Hospital, the first strain of vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> was isolated in May 2007 in a patient, treated in internal intensive care unit. Nine strains of VRE with the same resistance type in nine patients followed the first case. The first four patients with VRE were moved from the same hospital. Among next six patients the common risk factor was contact with VRE positive patient.</i>
Conclusions	<i>Control of VRE strains claims for intensive action. Active surveillance of colonised and infected patients, contact precautions with barrier isolation, intensive hand hygiene measures, aggressive environmental decontamination and prudent use of antimicrobials are needed.</i>
Key words	<i>vancomycin-resistant enterococci; hospital infections</i>

Uvod

Enterokoki so po Gramu pozitivni koki, ki jih po anti-genski shemi po Lancefieldovi uvrščamo v skupino streptokokov D.¹ Najdemo jih pri človeku, živalih in v okolju. Pri človeku so del saprofitne flore črevesja, lahko pa naseljujejo tudi kožo, nožnico, druge sluznice in rane.² Danes poznamo najmanj 12 vrst enterokokov, medicinsko pomembni pa sta predvsem dve vrsti: *Enterococcus faecalis* in *Enterococcus faecium*.² Pri zdravem človeku enterokoki redko povzročijo okužbe, med njimi okužbe sečil in ran.² V bolnišnicah pa so enterokokne okužbe pogostejše. Enterokoki so po pogostosti med povzročitelji bolnišničnih okužb na tretjem mestu za bakterijama *Escherichia coli* in *Staphylococcus aureus*; poleg okužb sečil in ran povzročajo v bolnišnici tudi okužbe v trebušni votlini, okužbe krvi, endokarditis in drugo.

V primerih, ko enterokoki le naseljujejo kožo ali sluznice in ne povzročijo bolezni, govorimo o kolonizaciji. Okužba nastane, ko se enterokoki v telesu ali na njegovi površini razmnožujejo in povzročijo znake ter simptome bolezni.

Problem zdravljenja enterokoknih okužb je naravna odpornost proti številnim antibiotikom, ki jih uporabljamo pri zdravljenju okužb, povzročenih s po Gramu pozitivnimi bakterijami.² Enterokoki so naravno odporni proti cefalosporinom, kloksacilinu, linkozamidom (npr. klindamicin), trimetoprimu s sulfametoksazolom in monobaktamom.² Zmanjšano so občutljivi za penicilin in glikopeptide (obe skupini delujeta na enterokoke le bakteriostatsko), za aminoglikozide, makrolide in kinolone. Aminoglikozidov ne smemo uporabljati v monoterapiji, temveč le v kombinaciji z drugimi antibiotiki.² Kinolone pri enterokoknih okužbah uporabljamo le pri zdravljenju okužb sečil.² Poleg prirodne odpornosti se pri enterokokih lahko razvije tudi pridobljena ali sekundarna odpornost, in sicer proti številnim vrstam antibiotikov, tudi proti glikopeptidom.

Pri nekaterih vrstah enterokokov, kot so *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus flavescens* in *Enterococcus caseliflavus*, je odpornost proti vankomicinu naravna ali prirojena.¹ Pri medicinsko pomembnih *E. faecium* in *E. faecalis* pa je odpornost proti glikopeptidom pridobljena. Pri obeh vrstah sta za naraščajočo odpornost proti glikopeptidom odgovorni dve skupini genov, ki ju imenujemo *vanA* in *vanB*.³ Skupina genov *vanA* nosi zapis za visoko stopnjo odpornosti proti vankomicinu (minimalna inhibitorna koncentracija ali MIK je $\geq 256 \mu\text{g/ml}$) in odpornost proti teikoplaninu. Zapis *vanB* je manj neugoden, odpornost proti vankomicinu je običajno zmerna do visoka, sevi pa so občutljivi za teikoplanin. Zapis *vanA* najdemo najpogosteje pri sevih *E. faecium*, *vanB* pa pri obeh vrstah, pri *E. faecium* in *E. faecalis*. Oba zapisa se nahajata na mobilnem genetskem elementu, t. i. transpozonu na konjugativnem plazmidu, zato se lahko preneseta na seve znotraj rodu enterokokov, lahko pa tudi na druge po Gramu pozitivne koke, npr. *Staphylococcus aureus*.³⁻⁵ Strokovnjaki predvidevajo, da bi neuspešno obvladovanje sevov na meticilin odpornih *S. aureus* (MRSA) in VRE pripeljalo do neobvladljivosti na vankomicin odpornih sevov *S. aureus* (VRSA).³

Objavljenih podatkov o sevih VRE v slovenskih bolnišnicah je malo. Rezultati raziskave EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*), v kateri sodeluje večina slovenskih bolnišnic in mikrobioloških laboratorijev, kažejo, da v obdobju od leta 2001 do 2005 iz hemokultur v Sloveniji med sevi vrst *Enterococcus faecalis* in *Enterococcus faecium* VRE nismo osamili.⁶

Prvi sev *E. faecium* smo pri bolniku Splošne bolnišnice Jesenice (SBJ) osamili 4. maja letos. Da bi ocenili stanje glede sevov VRE v gorenjski regiji, smo pregledali rezultate enterokokov, ki smo jih v času od 1. januarja 2004 do 31. decembra 2006 osamili pri rednem delu mikrobiološkega laboratorija Zavoda za zdravstveno varstvo (ZZV) Kranj. Podrobneje smo raziskali tudi pojav in značilnosti prvih sevov VRE, ki smo jih osamili pri bolnikih SBJ.

Preiskovanci in metode

V Laboratoriju za medicinsko mikrobiologijo ZZZV Kranj izvajamo preiskave medicinske mikrobiologije za zdravstvene ustanove Gorenjske in dela severne ljubljanske regije. V prvem delu raziskave smo pregledali občutljivost za vankomicin pri vseh sevih enterokokov, ki smo jih osamili pri rednem delu laboratorija v obdobju od 1. januarja 2004 do 31. decembra 2006. Glede na zahtevane preiskave ocenjujemo, da je bila večina osamljenih sevov enterokokov povzročiteljev okužb. Pri vseh sevih smo v skladu s standardom CLSI ugotavljali odpornost proti glikopeptidom z diskom vankomicina na gojišču Mueller-Hinton agar in presejali na plošči Brain heart infusion agarja z dodatkom vankomicina (6 µg/ml).^{7,8} Odpornost sevov, ki so imeli zmanjšano občutljivost za vankomicin, smo potrjevali z določanjem MIK z metodo z E-testi po navodilih proizvajalca (AB Biodisk, Solna, Švedska). Štirim sevom, osamljenim leta 2004, smo genotip opredelili z metodo pomnoževanja nukleinske kisline s polimerazo (*Geno Type Enterococcus test, Hain Lifescience GmbH, Nehren, Nemčija*). Test smo izvedli v laboratoriju Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Rezultate smo analizirali s pomočjo računalniškega programa MBL (Infonet, Slovenija).

V drugem delu raziskave smo pregledali rezultate nadzornih kužnin na VRE, ki so jih iz Splošne bolnišnice Jesenice poslali v obdobju od 4. maja do 15. junija 2007, po tem, ko je bil prvič pri bolniku v Splošni bolnišnici Jesenice ugotovljen sev VRE. Kužnine so odvzeli bolnikom, ki so bili v stiku z VRE pozitivnim bolnikom, ali pa so bili premeščeni iz druge bolnišnice ali doma za starostnike. V tem obdobju so iz SBJ poslali 382 nadzornih kužnin na VRE, 364 vzorcev so odvzeli 92 bolnikom, 18 brisov rok pa zdravstvenim delavcem. Pri bolnikih so najpogosteje odvzeli bris anusa ali feces (166 vzorcev ali 45,6 %), sledili so brisi kože (64, 17,6 %), popka (62, 17,0 %), brisi ran (34, 9,3 %), aspirati iz spodnjih dihal (12, 3,3 %), brisi zgornjih dihal (10, 2,7 %), brisi perineja (8, 2,2 %) in drugi vzorci (8, 2,2 %). Bris anusa so odvzeli tako, da so obrisali predel analne odprtine, ne da bi bris vstavili v danko.¹⁰

V laboratoriju smo kužnine nasejali na selektivno trdno gojišče za VRE (agar z eskulinom, azidom in s 6 µg/ml vankomicina, proizvajalec Oxoid, Velika Britanija), na agar s feniletilnim alkoholom, ki zavre rast po Gramu negativnih bakterij, na katerega smo položili disk vankomicina ter na krvni agar. Feces in druge nadzorne kužnine vsebujejo različne vrste bakterij, zato je pomembno, da z uporabo selektivnih gojišč povečamo verjetnost osamitve VRE in s tem občutljivost metode. Iz kolonij, ki so porasle na selektivnem gojišču, smo pripravili razmaz, barvan po Gramu. Po Gramu pozitivne koke smo precepili na krvni agar. Seve smo nato presejali s testom katalaze in testom ugotavljanja encima L-pirolidonil amino peptidaze (PYR test, Mast Diagnostic, Velika Britanija). Na katalazo negativne in na test PYR pozitivne seve smo identificirali po standardnem postopku in jim določili občutljivost za antibiotike v skladu s standardom

CLSI.^{1,10} Prvemu osamljenemu sevu VRE v maju 2007 in nato še trem sevom VRE smo identifikacijo potrjevali s komercialnim testom API20STREPT (bioMerieux, Marcy-l'Etoile, Francija). MIK za vankomicin in teikoplanin smo določili z E-testi po navodilih proizvajalca (AB Biodisk, Solna, Švedska).

Rezultati

V času od 1. januarja 2004 do 31. decembra 2006 smo iz kliničnih vzorcev osamili 1593 sevov enterokokov: 1423 (89,3 %) sevov smo opredelili kot *Enterococcus faecalis*, 88 (5,5 %) kot *Enterococcus faecium*, dva seva kot *Enterococcus gallinarum*, en sev kot *Enterococcus durans* in 79 (5 %) sevov kot *Enterococcus* spp. Najpogosteje smo enterokoke osamili iz seča (1031 sevov, 64,7 %), iz nožnice in cervikalnega kanala 78 sevov (4,9 %), iz primarno sterilnih mest 75 sevov (4,7 %), iz spodnjih dihal 60 sevov (3,8 %), iz zgornjih dihal in sluhovoda pri novorojenčkih pa 61 (3,8 %) sevov. Med sevi iz primarno sterilnih mest smo največ sevov osamili iz trebušne votline (52 sevov), iz hemokultur pa 14 sevov.

Med osamljenimi enterokoki je bilo sedem sevov (0,44 %) zmanjšano občutljivih ali odpornih na vankomicin. Šest sevov smo osamili iz seča (3 seve *E. faecalis*, 2 *E. gallinarum* in 1 *Enterococcus* spp.), en sev pa iz nožnice (*E. faecium*). Pet sevov je bilo osamljenih leta 2004 in po eden leta 2005 in 2006. Rezultati so prikazani v Razpredelnic 1.

Pri bolnikih SBJ smo v triletnem obdobju osamili le en sev proti vankomicinu odpornega *E. faecalis*, in sicer pri šestletni deklici, ki je bila novembra 2004 obravnavana v pediatrični ambulanti bolnišnice. Sev je bil občutljiv za ampicilin, norfloksacin, ciprofloksacin in teikoplanin, proti vankomicinu pa je bil odporen (MIK je bil 48 µg/ml).

V obdobju od 4. maja do 15. junija 2007 smo sev VRE osamili pri 9 bolnikih SBJ in pri eni bolnici, pri kateri so vzorec fecesa poslali iz doma za starejše osebe. Bolnica je bila pred tem hospitalizirana v Splošni bolnišnici Jesenice, kjer je bila v stiku z VRE pozitivno bolnico. Izvid nadzornih kužnin, ki so jih v Splošni bolnišnici Jesenice odvzeli en dan po stiku, je bil negativen. Pri vseh desetih bolnikih je bil sev VRE osamljen iz fecesa ali brisa anusa. Iz drugih kužnin (brisi kože, popka, ran), razen aspirata spodnjih dihal, VRE nismo osamili. Nobeden od bolnikov z VRE ni imel znakov okužbe, ki bi jo povzročil enterokok. Pri vseh devetih bolnikih SBJ in pri bolnici iz doma za starostnike je bil osamljen sev *E. faecium* fenotipa Van A z enakim tipom odpornosti. Sevi so bili odporni proti ampicilinu, gentamicinu, streptomycinu, ciprofloksacinu, vankomicinu (visoka stopnja odpornosti, MIK ≥ 256 µg/ml), proti teikoplaninu (MIK 48 µg/ml) in eritromycinu. Sevi so bili občutljivi le za linezolid in tetraciklin.

Rezultati nadzornih kužnin na VRE, odvzeti osemnajstim zdravstvenim delavcem, so bili negativni.

Stroški preiskav 382 nadzornih kužnin, ki smo jih preiskovali v času od 4. maja do 15. junija, so znašali 3824 EUR.

Razpr. 1. Sevi VRE, osamljeni v laboratoriju ZZV Kranj, v času od 1. 1. 2004 do 31. 12. 2006.

Table 1. VRE strains isolated in the medical microbiology laboratory of Institute of Public Health Kranj in the period from January 1, 2004 to December 31, 2006.

Leto	Vrsta enterokoka	Število sevov	Kužnina	Ustanova obravnave bolnika	Starost bolnika	MIK za vankomicin v µg/ml (interpretacija)	MIK za teikoplanin v µg/ml (interpretacija)	Genotip
Year	Enterococcus species	No. of strains	Bacterial culture	Institution that treated patient	Patient age	Minimal inhibitory concentration (MIC) for vancomycin in µg/ml (interpretation)	Minimal inhibitory concentration (MIC) for teicoplanin in µg/ml (interpretation)	Genotype
2004	<i>Enterococcus faecium</i>	1	Nožnica Vagina	ZD: Ginekološki dispanzer CHC: Gynaecologic primary care	44 let 44 years	> 256 (odporen) > 256 (resistant)	NP ND	Van A
2004	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	Seč Urine	Bolnišnica: Pediatrična ambulanta Hospital: Pediatric primary care	6 let 6 years	48 (odporen) 48 (resistant)	2 (občutljiv) 2 (susceptible)	Van B
2004	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	Seč Urine	ZD: Otroški dispanzer CHC: Pediatric primary care	< 1 leto < 1 year	16 (intermediaren) 16 (intermediary)	NP ND	NP ND
2004	<i>Enterococcus gallinarum</i>	2	Seč Urine	ZD: Otroški dispanzer CHC: Pediatric primary care	1 leto, < 1 leto 1 year, < 1 year	12 (intermediaren) 12 (intermediary)	1 (občutljiv) 1 (susceptible)	Van C
2005	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	Seč iz uretostome Urine from urostoma	ZD: Splošna ambulanta CHC: General practice	43 let 43 years	NP ND	NP ND	NP ND
2006	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	Seč iz stalnega urin-skega katetra Urine from long-term urethral catheter	ZD: Splošna ambulanta 83 years	83 let ND	NP ND	NP ND	NP

NP - ni podatka, ZD - zdravstveni dom / CHC - general practice

Razpravljanje

O visoki stopnji odpornosti enterokokov proti glikopeptidom so v Evropi prvič poročali leta 1986, v ZDA pa leto kasneje.^{11,12} V letih, ki so sledila, so o VRE poročali še iz ostalih celin in iz Južne Amerike.¹³ V Evropi so pojav VRE povezovali z uporabo avoparcina, ki je po strukturi soroden glikopeptidnim antibiotikom, in se je v Evropi uporabljal kot pospeševalec rasti v živinoreji. Do leta 1997 so uporabo avoparcina prepoznali v vseh državah EU. VRE so v tem času v Evropi pogosteje osamili iz fecesa posameznikov v domačem okolju, ki niso bili zdravljeni v bolnišnici, iz fecesa živali za vzrejo in v okolju.^{4,14}

V ZDA so pojav VRE pripisali visoki porabi glikopeptidov v bolnišnicah, predvsem zaradi zdravljenja okužb, povzročenih z na meticilin odpornimi stafilokoki, in okužb z bakterijo *Clostridium difficile*. Delež VRE med enterokoki v ZDA danes predstavlja zelo velik problem: iz 0,3 % v letu 1989 se je povečal na 7,9 % v letu 1993, v enotah za intenzivno terapijo pa so v letu 2003 poročali že o 28,5 % deležu VRE.^{3,15,16}

Na vankomicin odporna enterokoka *E. faecium* in *E. faecalis* predstavljata v bolnišnicah, v katerih se pojavita, zelo velik problem. Ker so ekološka niša enterokokov pri človeku prebavila, jih pri kolonizirani osebi ne moremo izkoreniniti. VRE kolonizacija traja običajno 1 do 2 meseca, lahko pa tudi več kot leto dni po prenehanju zdravljenja z antibiotiki.^{3,2} Ves čas kolonizacije pa je bolnik vir za okužbo drugih oseb.

Zaradi odpornosti proti številnim antibiotikom, za zdravljenje okužb z VRE posegamo po rezervnih an-

tibiotikih, zato se poveča verjetnost za razvoj odpornosti proti tem antibiotikom pri enterokokih in tudi pri drugih bakterijskih vrstah. Za zdravljenje okužb sečil, kože in mehkih tkiv, povzročenih z VRE, so običajno učinkoviti novejši antibiotiki, npr. linezolid, za okužbe kože in mehkih tkiv tudi daptomicin.^{17,18} Pri resnejših okužbah, kot sta bakteriemija in endokarditis, pa kombinacija antibiotikov, ki je potrebna za baktericidni učinek, pri VRE največkrat ni na voljo.^{2,3} Nevarnost, da zdravljenje ne bo uspešno, je velika. Bakteriemija, povzročena z VRE, v povprečju podaljša bolnišnično zdravljenje za dva tedna, pripisujejo ji tudi 30-odstotno smrtnost.^{14,15} Druga nevarnost je širjenje genov z zapisom za odpornost proti glikopeptidom na druge bakterije, predvsem na bolj patogene, kot je na primer *S. aureus*.¹⁹ Slednjega se zaradi zelo omejenih možnosti za zdravljenje okužb s proti vankomicinu odpornimi sevi *S. aureus* (VRSA) v medicini izredno bojimo.

VRE največkrat osamimo pri bolnikih z zmanjšano imunostjo ali z resnejšo boleznijo.²⁰ Verjetnost, da bo bolnik koloniziran z VRE, je predvsem zaradi pogostega zdravljenja z antibiotiki večja v intenzivnih enotah, pri bolnikih po transplantaciji, v onkologiji, pogosto pa najdemo VRE tudi pri bolnikih na dializi in pri bolnikih z AIDS-om.^{3,21}

Večina prenosov VRE z bolnika na bolnika je najverjetneje preko rok zdravstvenih delavcev.^{3,16} V prid temu sta dejstva, da so v epidemijah VRE pogosto našli na rokah osebja (v 10 do 43 %) in da VRE preživi na orokavičenih in neorokavičenih rokah vsaj eno uro.³ V času epidemije VRE je na oddelku močno onesnaže-

na tudi bolnikova okolica, kar je morda vir prenosa VRE v številnih nepojasnjenih epidemijah. Strokovnjaki poročajo, da je bilo med epidemijo celo 7 do 30 % brisov površin v okolici bolnika pozitivnih na VRE.³ Nevarnost za onesnaženost okolja je posebej velika, če ima bolnik drisko ali ima VRE še na drugih mestih telesa, razen v prebavilih, npr. v rani ali na koži.

Pojav in prenos VRE v Splošni bolnišnici Jesenice

V mikrobiološkem laboratoriju ZZV Kranj smo pri bolnikih Splošne bolnišnice Jesenice do maja 2007 odpornost proti glikopeptidom ugotavljali le pri enterokokih, ki smo jih osamili iz kužnin, poslanih v preiskavo na patogene bakterije. Nadzorne kužnine, usmerjene na osamitev VRE, so zdravniki v Splošni bolnišnici Jesenice v tem času pošiljali izredno redko, saj bakterije VRE do maja 2007 v SBJ niso prepoznali kot problem. V mikrobiološkem laboratoriju ZZV Kranj smo sum na prvi sev VRE pri bolniku iz SBJ postavili 4. maja 2007. Sev je bil osamljen iz aspirata spodnjih dihal in naslednji dan potrjen kot *E. faecium* VRE, fenotipa Van A. Bolnik, ki je ležal na oddelku intenzivne interne medicine, je bil štiri dni pred odvzemom kužnine premeščen iz druge bolnišnice, iz katere so sprejemni oddelk SBJ ustrezno obvestili, da je bil bolnik v stiku z VRE pozitivnim bolnikom. Oseba, ki je sprejela informacijo o VRE, le-te ni posredovala ostalemu osebju. Tako je osebe v bolnišnici ustrezno ukrepalo šele po obvestilu iz mikrobiološkega laboratorija v Kranju. Po obvestilu so nadzorne kužnine odvzele vsem bolnikom v sobi intenzivne interne medicine in VRE ugotovili še pri dveh bolnikih, oba sta bila nekaj dni pred prvim bolnikom premeščena iz iste bolnišnice in istega oddelka kot prvi bolnik. Pet dni kasneje smo VRE ugotovili še pri eni bolnici, ki je bila iz iste bolnišnice in oddelka premeščena dvakrat. VRE smo zatem osamili še pri petih bolnikih, trije od njih so se v začetku maja zdravili na internem intenzivnem oddelku, kamor so bili sprejeti od doma. Vsi so bili v stiku z VRE pozitivnim bolnikom. Pri vseh devetih bolnikih je bil osamljen *E. faecium* z enakim tipom odpornosti. Deseti primer je bila bolnica, ki je imela prvi sklop nadzornih kužnin po stiku z VRE pozitivnim bolnikom negativen. Nato je bila premeščena v dom za starostnike, kjer so nadaljevali z odvzemom nadzornih kužnin po priporočilih Komisije za obvladovanje bolnišničnih okužb SBJ na približno en teden. Drugi vzorec blata je bil negativen, iz tretjega, ki je bil odvzet nekaj dni po začetku antibiotičnega zdravljenja, pa je bil osamljen sev VRE z enakim tipom odpornosti kot pri devetih prej omenjenih bolnikih SBJ. Ta primer in primer še ene bolnice, pri kateri smo VRE osamili v analnem brisu tretjega odvzema (torej po nekaj več kot 2 tednih po stiku z VRE pozitivnim bolnikom), so dokaz, da je potrebno bolnike, ki so bili v stiku z VRE, spremljati dlje časa, vsekako več kot 1 teden. Le ena ali dve kužnini v obdobju enega tedna niso dovolj za izključitev nosilstva VRE. Kasnejši pregled dokumentacije bolnikov in analiza dogodkov so pokazali, da je bilo obveščanje o VRE iz bolnišnice, iz katere so bili premeščeni štirje bolniki,

ustrezno le pri prvem bolniku, potrebno pa bi bilo še pri najmanj dveh bolnikih.

Ker so imeli sevi VRE pri vseh desetih bolnikih podobne fenotipske lastnosti in enak antibiogram, obstaja velika verjetnost, da gre pri vseh bolnikih za isti sev bakterije, kar bi bilo potrebno potrditi še z genotipskimi molekularnimi metodami. Glede na podatke, ki so nam bili na voljo, predvidevamo, da so bili štirje bolniki nosilci VRE ob premestitvi v SBJ, šest bolnikov pa se je koloniziralo med zdravljenjem v SBJ.

Ukrepi za preprečevanje prenosa VRE

Da preprečimo prenos in širjenje VRE, so v bolnišnici potrebni veliki napor in sodelovanje vsega zdravstvenega osebja. Pomembno je, da so na oddelku o pojavu VRE čimprej obveščeni vsi, ki sodelujejo v procesu zdravljenja in oskrbe bolnika. Najpomembnejši ukrepi so:

- aktivno iskanje nosilcev VRE,
- osamitev bolnika in drugi ukrepi preprečevanja prenosa okužb s stikom ter
- čiščenje in razkuževanje neposredne bolnikove okolice, predmetov in opreme.^{9,22}

Ti ukrepi pomenijo veliko obremenitev za osebje in pomembno zvišajo stroške zdravljenja. Izredno pomembno je, da jih dosledno izvajamo. V bolnišnici Jesenice so opredeljeni v Standardu kakovosti preprečevanja in obvladovanja mnogotero odpornih bakterij.^{23,24}

Aktivno iskanje nosilcev VRE

Če je bolnik koloniziran ali okužen z VRE, je z vidika preprečevanja prenosa te bakterije v zdravstveni ustanovi zelo pomembno, da kolonizacijo ali okužbo ugotovimo dovolj zgodaj. Pri premeščanju bolnikov iz ene v drugo zdravstveno ustanovo je izrednega pomena medsebojno obveščanje med ustanovami, predvsem o kolonizaciji bolnika z VRE ali pa o sumu na kolonizacijo, na primer po stiku z VRE pozitivno osebo.

Za ugotavljanje nosilstva VRE je najprimernejša kužnina blato.^{3,25} Če ga ne moremo dobiti ali pa se s preiskavo mudi, ga lahko nadomestimo z brisom perianalnega predela. Mnenja o tem, iz katerega izmed obeh vzorcev je verjetnost za osamitev VRE večja, so si nasprotujoča.²⁶ Ameriški strokovnjaki priporočajo tudi odvzem brisa rane, vzorca aspirata iz dihal, če je bolnik intubiran, ali vzorec seča, če ima stalni urinski kateter, in brisov kože.³ Glede na lastne izkušnje smo se v SBJ odločili, da kot nadzorno kužnino na VRE pri bolnikih odvezamo le blato ali perianalni bris, če pa ima bolnik rano, še bris le-te. Prvi odvzem nadzornih kužnin izvedemo ob sprejemu bolnika po premestitvi iz druge bolnišnice ali druge zdravstvene in socialne ustanove ali v primeru, da je bil bolnik v prejšnji hospitalizaciji v stiku z VRE pozitivnim bolnikom. Če je rezultat negativen, pri bolnikih, ki prihajajo iz druge bolnišnice, odvzem ponovimo na 4 do 7 dni. Število odvzemov je odvisno od nevarnostnih dejavnikov pri bolniku, kot sta zdravljenje z antibiotiki in nepojasnen vzrok okužbe. Ker je pomembno, da zdravnik in drugo zdravstveno osebje dobi informacijo o sumu in potrjenem primeru VRE takoj, ko je ta

postavljen, mora imeti zdravstvena ustanova z mikrobiološkim laboratorijem dogovor za takojšnje sporočanje, najbolje po telefonu.

V bolnišnicah, v katerih še niso osamili bakterije VRE, strokovnjaki priporočajo t. i. točkovne prevalenčne raziskave v enotah z večjim tveganjem, kot so intenzivne, hematološke in dializne enote ter enote z bolniki po transplantaciji. V določenem obdobju vsem bolnikom v enoti odvzamejo vzorec blata ali brisa za preiskavo na VRE.³

Namestitev bolnika s sumom ali kolonizacijo z VRE

Bolnika z VRE ali sumom na VRE okužbo ali kolonizacijo namestimo v enoposteljno sobo z lastnim toaletnim prostorom, ki jo imenujemo tudi izolacijska enota. Če to ni izvedljivo, poskrbimo, da je razdalja med posteljo, napravami ali opremo bolnika z VRE in posteljami oz. opremo drugih bolnikov najmanj 1,5 m. Namestitev v enoposteljno sobo je nujna v primerih, če je bolnik inkontinenten, če ima drisko ali rano, iz katere se izloča obilen izcedek. Bolnike lahko nameščamo tudi kohortno, to pomeni, da v isti sobi namestimo bolnike z VRE, ki nimajo drugih razlogov za osamitev (npr. okužba ali kolonizacija s sevom MRSA, gripa ali druga nalezljiva bolezen, zaradi katere je potrebna osamitev). Namestitev v enoposteljno sobo se je izkazala kot najbolj učinkovit ukrep tudi v SBJ. Predvidevamo, da je do vseh prenosov VRE v opisani epidemiji prišlo znotraj posameznih bolniških sob. Namestitev bolnikov v enoposteljne sobe zaradi pomanjkanja prostora namreč ni bila izvedljiva.

Smisel kontaktne izolacije je, da bolnike, kolonizirane z VRE ali potencialno kolonizirane (na enem od delku ali v enoti), nameščamo čimbolj skupaj in s tem omejimo območje, kjer je nevarnost kolonizacije ali okužbe z VRE velika. Če je le mogoče, poskrbimo, da negovalno in drugo osebje, ki skrbi za bolnike v izolacijskih enotah, ne dela z drugimi bolniki. Bolnika pred namestitvijo v izolacijsko enoto seznanimo s pomenom osamitve in drugih ukrepov. S tem v številnih primerih pomembno zmanjšamo bolnikovo stisko in strah pred nevarno bakterijo.

Drugi ukrepi za preprečevanje prenosa okužbe s stikom

Pri bolnikih z VRE in sumom na VRE izvajamo še druge ukrepe za preprečevanje prenosa okužbe s stikom (t. i. kontaktne izolacije): higieno rok, uporabo zaščitnih plaščev in predpasnikov, po potrebi zaščitne maske. Ukrepe higieno rok, med katere uvrščamo razkuževanje rok, umivanje rok in uporabo zaščitnih rokavic, nekateri strokovnjaki ocenjujejo kot najpomembnejše pri preprečevanju prenosa mnogotero odpornih bakterij.^{5, 27} Učinkovitost teh ukrepov je odvisna predvsem od doslednega izvajanja. Slabo sodelovanje zdravstvenih delavcev je eden od pomembnih razlogov za neuspešno obvladovanje okužb. Problem najpogosteje zaznamo med zdravniki, zdravstvenimi delavci v intenzivnih enotah in v primerih, ko je zaradi narave delovnega procesa potrebno higieno rok izvajati večkrat v eni uri.⁵

Čiščenje in razkuževanje bolnikove okolice

Bakterijo VRE pogosto najdemo v okolici bolnika, kar igra zelo pomembno vlogo pri njenem prenosu. V bolnikovi okolici so najbolj onesnažene površine, ki se jih bolnik in zdravstveno osebje najpogosteje dotikajo: posteljna ograja, trapezi, posteljnina, kljuke in površine nočne omarice, telefoni, tipke na aparaturah in monitorjih, ročice za iztis mila ali razkužila, kljuke sanitarij in drugo.^{3, 28, 29} Enterokok preživi na predmetih, kot sta stetoskop in telefon, najmanj eno uro, na ograji postelje 24 ur, na omaricah 7 dni. Zato mora biti čiščenje in razkuževanje medicinske in druge opreme v sobi intenzivno in dosledno izvedeno.²⁸ Izvajati ga moramo najmanj dvakrat dnevno.

Za vsakega bolnika uporabimo posebne predmete, kot so termometer, stetoskop in merilec krvnega tlaka. Pomembno je, da iz sobe ne nosimo nobenih predmetov (svinčniki idr.). Če tega ne izvajamo, npr. pri stetoskopih ali EKG vodilih, moramo predmet ali del opreme, ki je prišel v stik z bolnikom, po vsaki uporabi razkužiti. V eni izmed epidemij v Združenih državah Amerike so VRE osamili iz EKG vodil in iz notranjosti bronhoskopa.^{15, 28} V drugi epidemiji so ugotovili, da je bil prenos VRE najverjetneje z ušesnim termometrom.²⁷

Izobraževanje zaposlenih

Ob pojavu VRE in drugih mnogotero odpornih bakterij je izrednega pomena izobraževanje vseh zdravstvenih delavcev, ki prihajajo v stik z bolnikom ali njegovimi izločki ter iztrebki. Poučeni morajo biti o lastnostih bakterije, načinih prenosa in z načrtom ukrepov za obvladovanje. Ob takih priložnostih moramo izvajanje določenih ukrepov izboljšati. V primeru VRE to velja predvsem za načela nameščanja bolnikov, higiene rok in razkuževanja okolice. O pomenu in načinu čiščenja ter razkuževanja bolnikove sobe, predmetov in opreme je potrebno seznaniti tudi osebje, ki skrbi za čiščenje. Tudi v SBJ je bilo takoj po pojavu prvega primera VRE ponovno izvedeno izobraževanje zdravstvenega osebja. O potrebah glede čiščenja in razkuževanja so bili seznanjeni tudi delavci in vodja čistilnega servisa.

Pravila antibiotičnega zdravljenja

S pravilno uporabo antibiotikov lahko vplivamo na pojav VRE na dva načina. Z omejitvijo zdravljenja z vankomicinom samo za okužbe, kjer z drugimi antibiotiki ne bomo uspešni, vplivamo na razvoj na vankomicin odpornih enterokokov. S pravilno rabo antibiotikov nasploh, predvsem širokospektralnih (npr. cefalosporinov, aminoglikozidov) in antibiotikov za zdravljenje anaerobnih okužb, pa vplivamo na pogostje za razmnoževanje VRE in na selekcijo odpornih sevov.² V vseh zdravstvenih ustanovah je pomembno, da zdravimo okužbo in ne bakterijske kolonizacije, da uporabimo antibiotik čim ožjega spektra, da zdravimo ustrezen čas s pravimi odmerki. Pomembno lahko vplivamo na delež odpornih bakterij tudi z omejevanjem uporabe antibiotikov širokega spektra.

Zaključki

Kadar se bolnik v času bivanja v bolnišnici okuži z mnogotero odporno bakterijo, je njegova varnost ogrožena. Zato smo zdravstveni delavci dolžni storiti vse, da zaščitimo bolnika in njegovo varnost.

Pojav na vankomicin odpornega seva *E. faecium* v Splošni bolnišnici Jesenice kaže na to, da VRE je problem v slovenskih bolnišnicah. Ker s pojavom in razširjenostjo VRE v drugih bolnišnicah nismo bili dobro seznanjeni, na VRE nismo bili ustrezno pripravljani. Kljub uspešnemu obvladovanju proti meticilinu odporne bakterije *Staphylococcus aureus* smo ob prvem pojavu VRE naleteli na težave. V pričajučem prispevku smo napisali lastne izkušnje.

Literatura

- Martins Teixeira L, Facklam RR. Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. Manual of clinical microbiology. 8th edition. Washington: ASM; 2003. p. 422–33.
- Moellering RC. Enterococcus Species, Streptococcus bovis and Leuconostoc Species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice in infectious diseases. 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2411–22.
- DeLisle S, Perl TM. Vancomycin-resistant enterococci: a road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. Chest 2003; 123 Suppl 5: 504–18.
- Guardabassi L, Dasgaard A. Occurrence, structure, and mobility of Tn1546-like elements in environmental isolates of vancomycin-resistant enterococci. Appl Environ Microbiol 2004; 70: 984–90.
- Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al. SHEA Guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 362–86.
- EARSS Management Team, members of the Advisory Board, national representatives of EARSS. EARSS annual reports 2001–2005. Dosegljivo na: URL: <http://www.rivm.nl/earss>
- Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth informational supplement. Document M100-S16. CLSI: Villanova, PA; 2006.
- Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; Approved standard – ninth Edition. CLSI document M2-A9. CLSI: Villanova, PA; 2006.
- Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, Quirk SB, Holt S, Carson LA, et al. Control of vancomycin-resistant enterococcus in health care facilities in a region. N Engl J Med 2001; 344: 1427–33.
- Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Seventeenth informational supplement. Document M100-S17. CLSI: Villanova, PA; 2007.
- Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988; 319: 157–61.
- Sahm DF, Kissinger J, Gilmore MS. In vitro susceptibility studies of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 1588–91.
- Rodriguez JC, Galindo-Fraga A, Guevara V, Perez-Jimenez C, Espinosa-Aguilar L, Rolon AL, et al. Vancomycin-resistant *Enterococci*, Mexico City. Emerging Infectious Diseases 2007; 13: 798–9.
- Endtz HP, Braak N, Belkum A, Kluytmans JAJ, Koeleman JGM, Spanjaard L, et al. Fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in the Netherlands. J Clin Microbiol 1997; 35: 3026–31.
- National Nosocomial Infection Surveillance System Participating Hospitals. Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases, CDC. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin – United States 1989–1993. MMWR 1993; 42: 597–600.
- Anon. National nosocomial surveillance system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004; 32: 470–85.
- Finch R. Gram-positive infections: lessons learnt and novel solutions. Clin Microbiol Infect 2006; 12 Suppl: 3–8.
- Ammerlaan HSM, Bonten MJM. Daptomycin: graduation day. Clin Microbiol Infect 2006; 12 Suppl: 22–8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* – Pennsylvania, 2002. MMWR 2002; 51: 902.
- Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. MMWR 1995; 44: RR-12.
- Bhorade SM, Christenson J, Pohlman AS, Arnow PM, Hall JB. The incidence of and clinical variables associated with vancomycin-resistant enterococcal colonization in mechanically ventilated patients. Chest 1999; 115: 1085–91.
- Sherer CR, Sprague BM, Campos JM, Nambiar S, Temple R, Short B, et al. Characterizing vancomycin-resistant enterococci in neonatal intensive care. Emerg Infect Dis 2005; 11: 1470–2.
- Gubina M, Dolinšek M, Škerl M. Bolnišnična higiena. Ljubljana: MF, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 1998.
- Kramar Z. Epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb s podporo informacijskega sistema. Ljubljana: Zbornica zdravstvene nege, zveza društev medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov; 2002.
- Ministry of Health and Long-Term Care Ontario. Best practices for infection prevention and control of resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococci* in all health care settings. Dosegljivo na URL: <http://www.health.gov.on.ca>
- Ieven M, Vercauteren E, Descheemaeker P, Laer F, Goossens H. Comparison of direct plating and broth enrichment culture for the detection of intestinal colonisation by glycopeptide-resistant enterococci among hospitalized patients. J Clin Microbiol 1999; 37: 1436–40.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. CDC.
- Porwancher R, Sheth A, Remphrey S, Taylor E, Hinkle C, Zervos M. Epidemiological study of hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: possible transmission by an electronic ear-probe thermometer. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18: 771–3.
- Falk PS, Winnike J, Woodmansee C, Desai M, Mayhall CG. Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a burn unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 575–82.
- Gordts B, Van Landuyt H, Ieven M, Vandamme P, Goossens H. Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. J Clin Microbiol 1995; 33: 2842–6.