

**Splošna bolnišnica Maribor
Center za mikrobiologijo ZZV Maribor**

**Sekcija za klinično mikrobiologijo
in hospitalno higieno**

Združenje za infektologijo pri SZD

BOLNIŠNIČNE OKUŽBE

ZBORNİK PREDAVANJ

Maribor, 21. in 22. maj 1999

Velika predavalnica Splošne bolnišnice Maribor

ORGANIZACIJSKI ODBOR

Prof. dr. **Ana Zlata DRAGAŠ**, dr. med.
Božena KOTNIK KEVORKIJAN, dr. med.
Slavica LORENČIČ ROBNIK, dr. med.
Dušan NOVAK, dipl. biol.

STROKOVNI RECENZENTKI

Prof. dr. **Marica MAROLT GOMIŠČEK**, dr. med.
Prof. dr. **Ana Zlata DRAGAŠ**, dr. med.

UREDNIŠKI ODBOR

Prof. dr. **Ana Zlata DRAGAŠ**, dr. med.
Slavica LORENČIČ ROBNIK, dr. med.
Božena KOTNIK KOTNIK KEVORKIJAN, dr. med.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.9(082)

STROKOVNO srečanje Bolnišnične okužbe (1999 ; Maribor)

Zbornik predavanj : Maribor, 21. in 22. maj 1999 / [organizatorji]
Splošna bolnišnica Maribor, Center za mikrobiologijo ZZV Maribor [in]
Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalno higieno [in] Združenje za
infektologijo pri SZF ;

[uredniški odbor Ana ZlataDragaš ... et al.].

- Maribor : Splošna bolnišnica, 1999

1. Dodat. nasl. 2. Dragaš, Ana Zlata
COBISS-ID 43914241

SEZNAM AVTORJEV

Danica AVSEC LETONJA, dr. med.,. Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor

Prim. **Silva BURJA**, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor

Prof. dr. **Metka DERGANČ**, dr. med., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Ana Zlata DRAGAŠ, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana

Andrej GOLE, dr. med, Center za mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Maribor

Andreja GOLOB TEKAVC, dr. med., Oddelek za gigenologijo in perinatologijo, SBM, Maribor

As. mag. **Štefan GROSEK**, dr. med., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Prof. dr. **Marija GUBINA**, dr. med, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana

As. **Matjaž JEREB**, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Prof. dr. **Walter KOLLER**, dr. med., Klinische Abteilung fuer Krankenhaushygiene, AKH Wien, Universitaetklinik

Dr. **Hans Jørn KOLMOS**, dr. med., Department of Clinical Microbiology, Huidora Hospital, University of Copenhagen, Denmark

Prim. prof. dr. **Pavle KORNHAUSER**, dr. med., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Božena KOTNIK KEVORKIJAN, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor

Doc. dr. **Borjana KREMŽAR**, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Veronika KRIŽAN HERGOUTH, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana

Dr. **Jošt KURET**, dr. vet. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana

Prim. **Tatjana LUŽNIK BUFON**, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Prof. dr. **Jožica MARIN**, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana

Prof. **Marica Marolt GOMIŠČEK**, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Tadeja MATOS, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana

Ana MEŠTROVIČ, dr. med., Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Celje

Aco MLADENVIČ, dr. med., Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Celje

Prim. as. mag. **Igor MUZLOVIČ**, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Manica MÜLLER PREMUR, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana

Roman PAREŽNIK, dr. med., Oddelek za intenzivno interno medicino, Splošna bolnišnica Celje, Celje

Mirjana PETRESKA, v.m.s., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Dr. **Mateja POLJŠAK PRIJATELJ**, dipl. biol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana

Metka PREVEC, v.m.s., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Doc. dr. **Janez PRIMOŽIČ**, dr. med., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Prim. **Jelka REBERŠEK GORIŠEK**, dr. med., Oddelek za infektivne bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor

As. dr. **Katja SEME**, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana

Prim. **Marjeta ŠKERL**, dr. med., Služba za varstvo pri delu, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Alenka ŠTORMAN, dr. med., Oddelek za mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Celje

Mag. **Mirjana TODORVIČ GUID**, dr. med., Klinični oddelek za pediatrijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor

Andrej TRAMPUŽ, dr. med., Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Milena TREIBER, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor

Lidija VUČAJNK, dr. med., Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Celje

Tjaša ŽOHAR ČRETNIK, dr. med., Oddelek za mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Celje

Ana Zlata DRAGAŠ, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana

KAZALO

ZBORNIKU NA POT

Gregor PIVEC _____ 13

PREDGOVOR

Ana Zlata DRAGAŠ _____ 15

KAKO ORGANIZIRATI IN IZVAJATI NADZOR OKUŽB V BOLNIŠNICAH IN DRUGIH ZDRAVSTVENIH ORGANIZACIJAH

Marjeta ŠKERL _____ 17

DELO KOMISIJE ZA NADZOROVANJE BOLNIŠNIČNIH OKUŽB V SPLOŠNI BOLNIŠNICI MARIBOR

Božena KOTNIK KEVORKIJAN _____ 27

BOLNIŠNIČNE OKUŽBE V SLOVENSКИH INTENZIVNIH ENOTAH

Igor MUZLOVIČ, Andrej TRAMPUŽ, Matjaž JEREB,
Borjana KREMŽAR _____ 37

BOLNIŠNIČNE OKUŽBE V KIRURŠKI INTENZIVNI TERAPIJI

Danica AVSEC LETONJA _____ 49

PROBLEM BOLNIŠNIČNIH OKUŽB V INTERNISTIČNI INTENZIVNI ENOTI ZA ODRASLE

Roman PAREŽNIK, Tjaša ŽOHAR ČRETNIK _____ 65

PROBLEM BAKTERIJSKIH BOLNIŠNIČNIH OKUŽB IN SPREMEMBA BAKTERIJSKE FLORE V MULTIDISCIPLINARNI ENOTI ZA INTENZIVNO TERAPIJO OTROKA

METKA DERGANČ, Štefan GROSEK, Marija GUBINA _____ 81

IZOLACIJA BOLNIKOV Z NALEZLJIVIMI BOLEZNIMI

Tatjana LUŽNIK BUFON _____ 95

DELO KOMISIJE ZA UPORABO ANTIBIOTIKOV Jelka REBERŠEK GORIŠEK _____	109
POMEN OBLIKOVANJA KOMISIJE ZA ANTIBIOTIKE V LJUBLJANSKEM KLINIČNEM CENTRU Pavle KORNHAUSER _____	117
UKREPI V ZVEZI S PORABO ANTIBIOTIKOV V BOLNIŠNICAH Marica MAROLT GOMIŠČEK _____	129
CLINICAL MICROBIOLOGIST AND ANTIBIOTIC THERAPY Hans Jørn KOLMOS _____	141
INSPEAR - MEDNARODNA MREŽA ZA ODKRIVANJE IN PREPREČEVANJE POJAVA BAKTERIJSKE ODPORNOSTI PROTI ANTIBIOTIKOM Marija GUBINA, Katja SEME _____	155
PROBLEM ŠIRJENJA PROTI METICILINU ODPORNEGA <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> Tjaša ŽOHAR ČRETNIK _____	165
KAKŠNE SO MOŽNOSTI ZA RAZVOJ PROTI VANKOMICINU ODPORNIH ENTEROKOKOV Alenka ŠTORMAN _____	181
NAŠE IZKUŠNJE Z β-LAKTAMAZAMI RAZŠIRJENEGA SPEKTRA Manica MÜLLER PREMUR, Veronika KRIŽAN HERGOUTH, Marija GUBINA _____	197
HIGIENA ROK V MULTIDISCIPLINARNI PEDIATRIČNI ENOTI ZA INTENZIVNO TERAPIJO Ana Zlata DRAGAŠ, Jožica MARIN, Marjeta ŠKERL, Pavle KORNHAUSER, Meta DERGANČ, Štefan GROSEK, Janez PRIMOŽIČ _____	207

**HANDWASHING, HANDDISINFECTION AND GLOVES
IN HOSPITAL - WHEN AND WHY**

Walter KOLLER _____ 229

BOLNIŠNIČNE GLIVNE OKUŽBE

Jelka REBERŠEK GORIŠEK _____ 237

OKUŽBE Z GLIVAMI PRI KIRURŠKIH BOLNIKI

Andrej GOLLE _____ 249

**GLIVNE OKUŽBE V ENOTI ZA INTENZIVNO TERAPIJO
OTROK**Štefan GROSEK, Mirjana PETRESKA, Tadeja MATOS,
Metka DERGANČ, Janez PRIMOŽIČ, Marjetica ŠKERL _____ 265**NOZOKOMIALNI PRENOS ROTAVIRUSOV**Tatjana LUŽNIK BUFON, Mateja POLJŠAK PRIJATELJ,
Jošt KURET, Metka PREVEC _____ 285**EPIDEMIČEN POJAV OKUŽBE Z ENTEROVIRUSI NA
ODSEKU ZA NEONATOLOGIJO ODDELKA ZA
PERINATOLOGIJO V MARIBORU**Silva BURJA, Jelka REBERŠEK GORIŠEK,
Milena TREIBER, Andreja GOLOB TEKAVC,
Mirjana TODORVIČ GUID _____ 295**RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS IN OKUŽBE PRI
ODRASLIH**

Matjaž JEREB, Igor MUZLOVIČ _____ 311

**OKUŽBE Z RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM
VIRUSOM NA OTROŠKEM ODDELKU**Lidija VUČAJNK, Ana MEŠTROVIČ, Aco MLADENOVIČ,
Tjaša ŽOHAR ČRETNIK _____ 321

ZBORNIKU NA POT

V mariborski bolnišnici že več let zapovrstjo organiziramo odmevne seminarje, simpozije in učne delavnice in temu nizu pridružujemo še enega - tokrat so se naši specialisti infektologi v sodelovanju z mikrobiologi lotili bolnišničnih okužb. Najbrž je ni bolnišnice, kjer se ne bi zdravniki bali prav infektov, ki prežijo na bolnike domala na vsakem koraku. Zmanjšana imunska odpornost organizma, težka obolenja, stanje po operativnih posegih, zdravljenje v intenzivnih enotah - vse to so trenutki, ki v strokovnih krogih pomenijo nenehno bojazen pred dodatnimi zapleti.

Nič novega ni, da se medicina bori proti bakterijam, glivam in virusom z vedno novimi farmacevtskimi preparati, tudi ni nič novega, da zdravniki radi predpisujemo antibiotike. Tudi za vsak primer, da se ne bi kaj zapletlo ... Toda takšno ravnanje je skozi desetletja prineslo tudi rezistenco nanje in kmalu ne bomo imeli več sredstva, s katerim bi lahko preprečili njihovo širjenje. Če, seveda, ne bomo razumno ukrepali. Takoj in zdaj. Bolnišnične okužbe je namreč mogoče omejiti, zmanjšati in preprečiti. Lahko začnemo kar pri vsakdanjem preprostem umivanju rok...

Strokovno srečanje bo tudi s številnimi učnimi delavnicami prineslo nekatera nova spoznanja, kot kažejo prispevki v zborniku, pa tudi številne dileme - vse to pa vodi k skupnemu cilju. Infektologija, mikrobiologija in hospitalna higiena so izrazito interdisciplinarna področja in majsko srečanje v Mariboru prav gotovo ne bo zadnje v nizu.

Gregor Pivec, dr. med.,
direktor Splošne bolnišnice Maribor

PREDGOVOR

Oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo Kirurških klinik v Ljubljani je skupaj s Sekcijo za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije in Mednarodno zvezo za nadzorovanje okužb v letu 1998 pripravil mednarodno delavnico o bolnišničnih okužbah v intenzivnih enotah. Način dela, kjer se izvajajo tudi praktične vaje, je za boljše razumevanje preprečevanja bolnišničnih okužb zelo primeren. Ker je bilo število udeležencev omejeno, smo se odločili, da v nekoliko skrajšani obliki podobno delavnico ponovimo, priključimo pa ji tudi zanimive prispevke naših strokovnjakov. Splošna bolnišnica Maribor je z velikim razumevanjem ponudila sodelovanje in patronat nad srečanjem o problematiki bolnišničnih okužb in dala na razpolago svoje prostore in sodelavce. Takoj se je vključil z dejavno pomočjo tudi Center za mikrobiologijo Zavoda za zdravstveno varstvo Maribor (Slavica Robnik, dr. med.). Ker je problematika nadzora okužb in predpisovanja antibiotikov tudi sestavni del infektologije, smo se združili z Infektološko sekcijo SZD (prim. asist.mag Igor Muzlovič, dr. med) in infektologi Splošne bolnišnice Maribor (Božena Kotnik Kevorkian, dr. med., prim. Jelka Gorišek, dr. med.). Skupaj nam je uspelo pripraviti strokovno srečanje, ki zajema področje organizacije nadzora okužb, problematiko okužb v enotah za intenzivno zdravljenje, organizacijo nadzora predpisovanja antibiotikov, odkrivanje in preprečevanje širjenja proti antibiotikom odpornih bakterij, vlogo bolnišničnih okužb z glivami in virusi in seveda tudi problematiko higijene rok, ki sestoji iz tehnike nedotikanja, umivanja rok, alkoholnega razkuževanja rok, nege kože na rokah in pravilne uporabe medicinskih rokavic. Ker je Ignaz Semmelweis deloval na Dunaju, se nam je zdelo primerno, da nekaj vzemo o navodilih, ki jih imajo zdaj za higieno rok v Splošni bolnišnici na Dunaju (Prof. Dr. Walter Koller - Klin. Abt. für Krankenhaushygiene - Allgemeine Krankenhaus Wien - Universitätskliniken). Kot delegata Mednarodne zveze za nadzorovanje okužb smo povabili Dr Hans Joern Kolmosa, kliničnega mikrobiologa iz Danske, države, ki ima dobro urejen nadzor nad porabo antibiotikov v bolnišnicah in izredno nizek odstotek odpornih bakterijskih sevov, čemur so zagotovo tudi pripomogli klinični mikrobiologi. Končno bo v Splošni bolnišnici Maribor potekala enodnevna delavnica iz bistvenih vsebin bolnišnične higijene, kjer sodelujejo zdravniki in medicinske sestre iz Maribora in Ljubljane. Menimo, da je tak način dela primeren, ker omogoča pridobitev koncentriranega praktičnega in teoretičnega znanja iz področja bolnišničnih okužb z minimalnim žrtvovanjem časa, istočasno pa vodi k večjemu razumevanju in soglasju o pravilnih postopkih za doseg cilja, zmanjšanja odstotka bolnišničnih okužb,

skrajšanja ležalne dobe bolnikov in boljše kvalitete dela, pa tudi znižanja stroškov zdravljenja.

Vsem imenovanim in zlasti neimenovanim sodelavcem iskrena hvala za ves vložen trud bodisi pri predavanjih, izdelavi zbornika in priročnikov, recenzijah, organizaciji, pa tudi finančni podpori.

Ana Zlata Dragaš
predsednica Sekcije za klinično mikrobiologijo
in hospitalne infekcije SZD

**KAKO ORGANIZIRATI IN IZVAJATI
NADZOR OKUŽB V BOLNIŠNICAH
IN
DRUGIH ZDRAVSTVENIH
ORGANIZACIJAH**

Marjeta ŠKERL

KAKO ORGANIZIRATI IN IZVAJATI NADZOR OKUŽB V BOLNIŠNICAH IN DRUGIH ZDRAVSTVENIH ORGANIZACIJAH

Marjeta ŠKERL

IZVLEČEK

Cilj obvladovanja okužb je znižanje števila bolnišničnih okužb s smiselnimi ukrepi in izboljšanje kvalitete dela v bolnišnici. Naloge tima za nadzor okužb so predvsem izdelava navodil, svetovanje, poučevanje in nadzor. Za delo so potrebni organizacijski in kadrovske pogoji, ki so opredeljeni v osnutku Pravilnika o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Podan je pregled organiziranosti v različnih evropskih deželah, kjer tudi še niso dosegli vseh zastavljenih ciljev. Program preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb za posamezne bolnišnice in druge zdravstvene ustanove bi moral temeljiti na nacionalnih priporočilih, ki pa v Sloveniji še niso izdelana. Delo na področju obvladovanja okužb mora potekati timsko, za to delo potrebujemo tako posebej izobraženega zdravnika kot medicinsko sestro, ki povezujeta različna področja dela v bolnišnici. Za doseganje ciljev je potrebna podpora vodstva bolnišnice. Organizacija obvladovanja okužb v ustanovah zunaj bolnišnic ni dorečena, posebno problematična je lahko za ambulantno dejavnost. Delo ne bo zaživel brez sodelovanja ustrezno usposobljenih strokovnjakov, ki so lahko zaposleni tudi v drugih ustanovah. Predvidevamo, da bo področje obvladovanja okužb v prihodnosti v Sloveniji še pridobilo na pomenu, k temu bi lahko pripomogel tudi nacionalni program preprečevanja bolnišničnih okužb.

Ključne besede: nadzor okužb, program obvladovanja, tim za nadzor okužb

ABSTRACT

The aim of infection control is to decrease the number of hospital infections and to improve the quality in hospital. The major tasks of infection control team are policies, consultation, education and surveillance. To fulfill these duties the infection control team should have adequate personnel resources and functioning organisation within the hospital. Ministry of health of

Slovenia prepares regulation for structures required for infection control programme. The situation in different european countries shows differences between them and differences between national regulations and reality. The infection control programme for individual hospitals should be based on national recommendations. In Slovenia we still do not have them. Infection control team consists of infection control doctor and infection control nurse, both with special postgraduate education in this field. The support of managerial structures is essential for their work. The organisation of infection control outside hospital (long term facilities, day clinics) is not defined. Small clinics can not afford their own infection control personell, but perhaps public health organisations can provide infection control teams working in their area. We think that infection control issues in Slovenia should get more attention, perhaps by creating a national programme.

Key words: the aim of infection control, infection control programme, infection control team

UVOD

Bolnišnične okužbe so okužbe, ki nastanejo pri bolniku med bivanjem v bolnišnici ali po odpustu iz bolnišnice (n.pr. okužbe kirurških ran) oziroma pri ambulantnih bolnikih, pri katerih so bili izvedeni invazivni posegi. Do takih okužb lahko prihaja tudi v drugih zavodih, kot so negovalni oddelki domov za starejše. Pogostost okužb je odvisna od dejavnikov tveganja, tako s strani bolnika (zmanjšan imunski odziv) kot s strani posegov, ki se izvajajo.

Pogostost bolnišničnih okužb je eden izmed kazalcev kakovosti dela v bolnišnici ali drugi zdravstveni ustanovi. Med komplikacijami zdravljenja pomenijo bolnišnične okužbe 50% primerov (1).

Podatki SENIC študije, ki so jo izvedli v Ameriki, so pokazali, da se je v bolnišnicah z izdelanim programom nadzora nad bolnišničnimi okužbami in zdravnikom in sestro za nadzor okužb, število bolnišničnih okužb znižalo, medtem ko se je število v bolnišnicah brez nadzora v istem času povečalo (2).

CILJI IN NALOGE

Cilji dejavnosti obvladovanja in preprečevanja bolnišničnih okužb so znižanje števila bolnišničnih okužb, zagotavljanje varnega okolja in postopkov dela, zmanjševanje števila proti antibiotikom odpornih bakterij, hitro ukrepanje ob povečanem pojavu okužb, zaščita zdravstvenih delavcev pred okužbami.

Tel cilje je mogoče doseči z dobro organizacijo dela in sodelovanjem strokovnjakov s področja obvladovanja okužb. Bolnišnica mora imeti primerno kadrovsko ekipo z obširnim strokovnim znanjem, katera mora imeti podporo vodstva bolnišnice, in ki se mora povezovati z oddelki. Imeti mora jasno začrtane naloge, pa tudi določene pristojnosti.

Naloge s področja preprečevanja okužb obsegajo:

- pripravo navodil in ukrepov;
- svetovanje glede preprečevanja širjenja okužb;
- ukrepanje ob povečanem pojavu okužb;
- iskanje in urejanje po trebnih podatkov;
- poučevanje zdravstvenega osebja;
- svetovanje ob nabavah, projektiranju;
- raziskovalno dejavnost.

Osnovni pogoji za uspešno obvladovanje in preprečavanje okužb so:

- ustrezna kadrovska struktura;
- zagotovljeni minimalni gradbeni, tehnični in funkcionalni pogoji;
- navodila za higienske postopke;
- podpora vodstva pri delu.

Predlog Pravilnika o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb določa:

- v bolnišnicah z več kot 800 posteljami mora biti imenovan oziroma zaposlen zdravnik za obvladovanje okužb za poln redni delovni čas, na vsakih dodatnih 1000 postelj pa še dodatni zdravnik;
- v bolnišnicah z več kot 250 posteljami mora biti imenovana oziroma zaposlena sestra za obvladovanje okužb za polni delovni čas, na vsakih dodatnih 400 postelj pa še dodatna sestra;
- bolnišnica mora imeti komisijo za obvladovanje bolnišničnih okužb.

Zdravnik in sestra za obvladovanje okužb morata biti dodatno izobrazena na podiplomskem izobraževanju s področja epidemiološkega spremljanja, preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb.

STANJE NADZORA OKUŽB V EVROPI

V Evropi se je delo na področju bolnišničnih okužb začelo pred nekaj desetletji s pojavom entuziastov posameznih, do sedaj pa so skoraj v vseh deželah to delo uredili z zakonom.

V Veliki Britaniji imajo bolnišnice komisijo in tim za nadzor okužb. V opisu dela zdravnika za preprečevanje okužb je poudarjeno, da je za svoje delo strokovno podrejen strokovnemu direktorju, da vodi enoto za obvladovanje okužb, da je član komisije za preprečevanje okužb. Njegova glavna naloga je, da je strokovni svetovalec za vse naloge hospitalne higiene in nadzora okužb, ima pravico do vpogleda v vso medicinsko dokumentacijo, pripravlja navodila za delo, pomaga pri uvajanju dogovorjenih navodil, sodeluje pri pripravi standardov kvalitete, poučuje medicinsko in negovalsko osebje vseh stopenj. Zdravnik za nadzor okužb je najpogosteje mikrobiolog. Na 400 postelj naj bi delala ena sestra za nadzor okužb, vendar je pogosto le ena na 1000 postelj (3).

V Franciji morajo imeti vse bolnišnice komisijo za obvladovanje okužb, imajo pa tudi nacionalno komisijo, ki določa prioritete. Higijenski timi v bolnišnicah so lahko samostojni ali pa priključeni lekarni ali laboratoriju. Zdravnik naj bi nadzoroval 800 do 1000 postelj, sestra 400 do 500. Nacionalni program, ki je bil sprejet leta 1995, predvideva znižanje števila okužb za 30% v petih letih (4).

Švica nima nacionalnih navodil. Priporočilo, da naj bo ena sestra na 250 postelj, še ni v celoti realizirano. Programi dela so dobro utečeni v univerzitetnih bolnišnicah, manj pa drugod.

Italija je nacionalna priporočila izdala leta 1985, vendar delo uspešno poteka predvsem v velikih bolnišnicah.

V Nemčiji so prva navodila za preprečevanje bolnišničnih okužb izdali leta 1979 in jih redno dopolnjujejo. V navodilih je določeno, naj na 300 postelj dela ena sestra, na 800 postelj pa zdravnik za nadzor okužb (5).

PRIPRAVA PROGRAMA ZA OBVLADOVANJE OKUŽB

Program dela za področje preprečevanja okužb za posamezne bolnišnice in enote mora biti prirejen problemom posamezne bolnišnice oziroma enote. Vendar bi moral program in navodila za delo temeljiti na nacionalnih smernicah, ki pa jih, žal, zaenkrat še nimamo. Nesmiselno je namreč, da bi na tako majhnem prostoru uvajali različne doktrine dela, saj bi to našo razdrobljenost še povečalo. Nacionalna priporočila bi morala biti enostavna in praktična in bi služila za osnovo pri delu v bolnišnicah in drugih zdravstvenih ustanovah. Vsak bi lahko upošteval tisti del priporočil, ki zadeva posebnosti njegovega dela.

DELO TIMA ZA NADZOR OKUŽB

Pri svojem delu mora biti tim za nadzor okužb samostojen, vseeno pa mora sodelovati s številnimi službami. Tako je neobhodno sodelovanje z medicino dela, mikrobiološkim laboratorijem, lekarno, nabavno službo, zavodi za zdravstveno varstvo, pa tudi medicinskimi šolami, tehničnimi službami ter seveda, s posameznimi oddelki bolnišnice.

Delo na področju preprečevanja okužb povezuje različne stroke, tako zdravniške kot stroke s področja zdravstvene nege. Preprečevanje okužb pomeni most med temi strokami, povezovanje različnih profilov je nujno, saj drugače ni mogoče pričakovati uspehov. Z bolnikom delamo vsi, tako zdravniki kot medicinske sestre in drugi zdravstveni delavci. Zato je tudi potrebno, da vsi upoštevajo strokovna navodila, da ne prihaja do prenosa okužb. Pomembno je, da pri pripravi navodil sodelujejo posamezne enote, in da se posvetujemo z zdravniki in medicinskimi sestrami.

Poleg tima za nadzor okužb imamo lahko v posameznih organizacijskih enotah tako imenovano vezno sestro – »link sister«, ki je del negovalnega tima, poleg tega pa se del delovnega časa posveča preprečevanju okužb (6). Prednost sistema je v tem, da je sestra del tima, da dobro pozna potek dela na oddelku in možne napake, pa tudi rešitve, njena stalna prisotnost pomeni redno kontrolo.

Slaba stran je povečana obremenitev z delom, saj jim pogosto ostaja premalo časa za naloge s področja preprečevanja okužb. V Kliničnem centru smo začeli z uvajanjem sester na oddelkih, ki so delovale kot vezne sestre zato, ker dolgo ni bilo razumevanja, da bi zaposlili sestre samo za naloge nadzora okužb (7).

V nekaterih enotah nam je uspelo, da za področje preprečevanja okužb pri delu sodeluje tudi zdravnik na oddelku, kar pomeni delo v obliki tako imenovanih satelitskih timov (8). Nekatere večje enote imajo tudi svoje interne komisije za preprečevanje okužb. Tako delo je lahko zelo uspešno, ker je uresničeno sodelovanje zdravnika in medicinske sestre. Tudi na posameznih enotah ali klinikah ni mogoče izpeljati vseh nalog s področja preprečevanja okužb, če ni sodelovanja s predstojnikom in glavno sestro. Velika napaka je, če zdravstveni delavci menijo, da je vse delo v zvezi s preprečevanjem okužb stvar tima. Vse delo sloni na ljudeh, ki neposredno izvajajo diagnostiko, zdravljenje in nego, tim za nadzor okužb pa jim samo pomaga z navodili, kako naj ravnajo, da ne bodo ogrožali bolnika, in da bodo razumeli načine in vzroke nastanka okužb. Samo če bo čim večje število zdravstvenih delavcev razumelo, zakaj so ukrepi potrebni, jih bodo lahko izvajali smiselno in učinkovito. Zato je zelo pomembno poučevanje osnov preprečevanja okužb. Žal o tem bodoči zdravniki slišijo le zelo malo, ravno tako pa so znanja s tega področja v zdravstvenih šolah razdeljena po različnih predmetih.

ORGANIZACIJA ZUNAJ BOLNIŠNIC

Zelo malo je podatkov o delu na področju preprečevanja okužb zunaj bolnišnic (9). Druge stacionarne in ambulantne ustanove imajo običajno bolnike ali varovance, ki imajo manj dejavnikov tveganja za nastanek okužbe kot bolniki v bolnišnicah in v teh ustanovah se izvaja manj invazivnih posegov. Zato menimo, da je nevarnost nastanka okužbe sicer manjša kot v bolnišnici, a vseeno obstaja. Po drugi strani se vse bolj uveljavlja ambulantna kirurgija, krajša se ležalna doba v bolnišnicah.

Organiziranost, kot je predvidena za bolnišnice, tu ne bi bila smiselna. Možno je, da bi večji domovi za oskrbovance ali večji zdravstveni domovi imeli sestro za obvladovanje okužb za del delovnega časa. Vedeti je namreč treba, da so problemi in dejavniki tveganja v zunaj bolnišnic drugačni, tudi same okužbe se lahko kažejo drugače kot v bolnišnici. Druga možnost bi bila, da se v okviru zavoda za zdravstveno varstvo ali zdravstvenega doma organizira specializirana enota, ki bi opravljala naloge s področja preprečevanja okužb za stacionarno in ambulantno dejavnost na svojem območju, tako za javno kot zasebno prakso.

ZAKLJUČEK

Ne glede na spremembe v organiziranosti zdravstva bo področje preprečevanja okužb ohranilo svoj pomen tudi glede na mogoče spremembe v financiranju zdravstva (plačevanje po diagnozah) in sodno odgovornost zdravstvenih delavcev za morebitne komplikacije. Organizacija obvladovanja je načrtovana v osnutku pravilnika, seveda pa je odvisno od posamezne bolnišnice ali druge zdravstvene organizacije, da organizira delo tako, da bo učinkovito, da bo upoštevana specifičnost posamezne organizacije, in da bo delo na tem področju potekalo povezano med medicino in nego v dobro bolnika. Na področju bolnišničnih okužb v Sloveniji poteka delo v različnih oblikah že skoraj dvajset let, mogoče premalo povezano med posameznimi ustanovami.

Literatura:

1. Gaynes RP: Surveillance of hospital infections: a fundamental ingredient for quality, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997, 18:475-478
2. Haley RW, Culver DH, White J et al, The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121:182-205
3. Emmerson AM: Hospital hygiene in Great Britain, *Zbl Hyg* 1996;199:168-171
4. Cayzac D: Quelles structures pour les hôpitaux français dans cinq ans. V: Infections nosocomiales, Carlet J ed, Paris 1995: 13-14
5. Richtlinien für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, Robert Koch Institut ed. Fischer Verlag 1997
6. Teare EL, Peacock A: The development of an infection control link - nurse programme in a district general hospital. *J Hosp Infect* 1996, 34: 267 -278
7. Škerl M, Lužnik Bufon T, Dolinšek M: Organisation of infection control in University medical centre, V: The IFIC Workshop on Hospital Hygiene and Infection Control in Intensive Care Units, Š.Grosek, AZ Dragaš, eds. Ljubljana, 1998: 6-10
8. Ford Jones EL, Mindorf CM, Gold R : Satellite infection control committees within the hospital: decentralizing for action. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1989; 10:368 -370
9. Ahlbrecht H, Shearen C, Degalou J, Guay DR: Team approach to infection prevention and control in the nursing home setting. *Am J Infect Contol* 1999; 27:64- 70

**DELO KOMISIJE ZA
NADZOROVANJE
BOLNIŠNIČNIH OKUŽB V
SPLOŠNI BOLNIŠNICI MARIBOR**

Božena KOTNIK KEVORKIJAN

DELO KOMISIJE ZA NADZOROVANJE BOLNIŠNIČNIH OKUŽB V SPLOŠNI BOLNIŠNICI MARIBOR

Božena KOTNIK KEVORKIJAN

IZVLEČEK

Preprečevanje bolnišničnih okužb poteka v organizirani obliki deset let. V preteklosti je bilo delo komisije usmerjeno v izdajanje raznih navodil za delo in protokolov, v zadnjih dveh letih pa je poudarek na aktivni vlogi v preprečevanju bolnišničnih okužb. Prisotni smo po vsej bolnišnici tako pri spremljanju ogroženosti bolnikov, kot tudi pri zdravstvenem varstvu osebja, ki ga aktivno izobražujemo o hospitalni higieni.

Ključne besede: bolnišnične okužbe, preprečevanje, nadzor

ABSTRACT

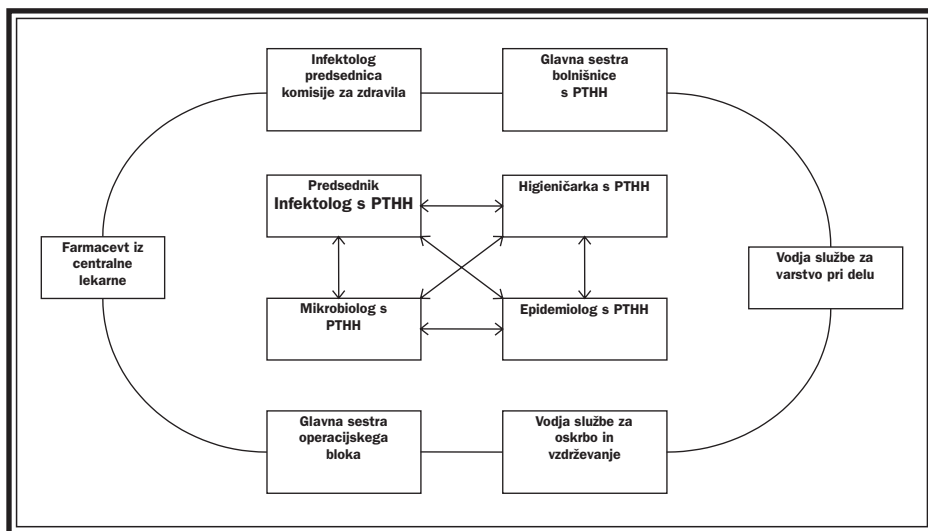
The prevention of nosocomial infections in The General Hospital of Maribor is regularly practiced since 1989, under supervision of Hospital Infection Control Committee (HICC). The early activities of HICC were focused on edition of appropriate working instructions and protocols.

However, two years ago, HICC has taken an active role in the prevention of nosocomial infections and has also become competent for infection surveillance of patients and for protection of health workers from infection and take care for their education about cross infections.

Key words: hospital infections, prevention, control

UVOD

Nadzor bolnišničnih okužb poteka v Splošni bolnišnici Maribor (SBM) že dolgo, organizirano pa od leta 1989, ko je bila ustanovljena komisija za preprečevanje bolnišničnih okužb. Od leta 1997 dela komisija za preprečevanje bolnišničnih okužb v sestavi (glej tudi shemo 1):



Shema 1. Organizacija komisije za preprečevanje bolnišničnih okužb v Splošni bolnišnici Maribor
 PTHH = podiplomski tečaj iz hospitalne higiene

Predsednik:

- zdravnik specialist infektolog s podiplomskim tečajem iz hospitalne higiene (PTHH)

Tajnik:

- higieničarka - višji sanitarni tehnik s PTHH za višje medicinske sestre

Člani:

- zdravnik - spec. klin. mikrobiologije s PTHH (ZZV Maribor);
- zdravnik - spec. epidemiolog s PTHH (ZZV Maribor);
- zdravnik - spec. infektologije, predsednica komisije za zdravila v SBM;
- glavna sestra bolnišnice (s PTHH za VMS);

- farmacevt iz centralne lekarne SBM;
- glavna sestra operacijskega bloka;
- vodja službe za oskrbo in vzdrževanje;
- vodja službe za varstvo pri delu.

Na vsakem bolnišničnem oddelku imamo kontaktno osebo (zdravnik ali višja medicinska sestra), ki je vezni člen med oddelkom in komisijo za preprečevanje bolnišničnih okužb.

Člani komisije se redno sestajamo enkrat mesečno, izvršni odbor (infektolog, higieničarka, mikrobiolog in epidemiolog) pa se sestanemo oz. telefonsko posvetujemo po potrebi, včasih tudi dnevno.

Vsebina dela komisije za preprečevanje bolnišničnih okužb v Splošni bolnišnici Maribor.

Naše glavno delo obsega:

1. Spremljanje epidemiološke situacije v SBM
 - spremljanje prijav bolnišničnih okužb na internih obrazcih SBM;
 - spremljanje običajne mikrobne flore;
 - spremljanje porasta nenavadnih, večkratno odpornih bakterij;
 - sveto vanje o izolaciji bolnikov, ki bi lahko bili vir okužb;
 - zagotavljanje varnega okolja za bolnike in osebje.
2. Ukrepanje ob epidemijah
 - osamitev povzročitelja;
 - izolacija bolnikov;
 - navodila za osebje;
 - sveto vanje v zvezi z zdravljenjem.
3. Izdajanje t. i. navodil za delo, npr.:
 - za postopke dela v bolnišnici;
 - umivanje in razkuževanje rok, uporaba rokavic;
 - o izolacijah;
 - kako ravnati v primeru MRSA in drugih večkratno odpornih bakterij;
 - ravnanje ob invazivnih posegi;
 - kdaj sme zdravstveni delavec z infektom opravljati svoje delo.

4. Izobraževanje:
 - nekoliko zahtevnejši tečaj iz hospitalne higijene za zdravnike;
 - 4-urni tečaj iz hospitalne higijene s poudarkom na umivanju in higieni rok, ki je obvezno za vse medicinske sestre in tehnike, zaposlene v SBM;
 - občasna predavanja za določene skupine (npr. za sekundarije, inštrumentarke, ...);
 - predavanja za vse zaposlene o aktualni problematiki, tudi z vabljenimi predavatelji od drugod (v zadnjem letu MRSA, AIDS in hepatitisa B in C, gripa kot bolnišnična okužba).
5. Svetovanje o cepljenjih (za zaposlene v SBM)
 - letni načrt za priporočena cepljenja - skupaj z epidemiološko službo.
6. Izdajanje liste rakužil, nadzor nad uporabo rakužil in čistil.
7. Svetovanje pri gradnji in adaptaciji oddelkov SBM, pri opremljanju oddelkov s stališča preprečevanja bolnišničnih okužb.
8. Omejevanje obiskov, kadar je potrebno, seznanjanje obiskovalcev z možnostjo bolnišničnih okužb (na intenzivnih enotah, v primeru epidemij, ob izolacijah večkratno odpornih bakterij, o prinašanju živil, cvetja,...).
9. Od leta 1998 imamo ambulantno za hospitalno higieno za zaposlene v SBM in druge zdravstvene delavce:
 - svetovanje in ukrepanje po poškodbah z ostrimi predmeti, testiranja na HIV, virus hepatitisa B, virus hepatitisa C, po potrebi aktivna in pasivna zaščita;
 - nasveti o delu zdravstvenih delavcev, ki so oboleli za nalezljivo boleznijo, ali pa so nosilci in prenašalci nalezljivih bolezni;
 - sodelovanje s službo za medicino dela.
10. Ostale zadolžitve (pralnica, kuhinja, odstranjevanje odpadkov).

PRIMER USPEŠNEGA UKREPANJA OB GROZEČI BOLNIŠNIČNI OKUŽBI

Na oddelku za porodništvo in perinatologijo naše bolnišnice (popolni rooming - in) je dojenčka in mamico obiskal šestletni bratec, doma iz Murske Sobote, bil je v enoti za intenzivno nego in terapijo novorojencev in na oddelku v sobi z

otročnicami. Še isti večer je oče šestletnika sporočil, da ima le-ta izpuščaj po vsem telesu. Dežurni neonatolog je obvestil komisijo za preprečevanje bolnišničnih okužb. Otroka je pregledal zdravnik - specialist infektolog in diagnosticiral varicello (norice). Takoj smo obvestili epidemiologa. Po epidemiološki anketi in testiranju mater, ki so imele negativno anamnezo za norice, smo v roku 2 dni s hiperimunimi gamaglobulini zaščitili vseh 30 novorojencev, ki so bili potencialno v kontaktu z obolelim šestletnikom (vse novorojence, ki so bili tisti dan v enoti za intenzivno nego in terapijo novorojencev in vse novorojence, ki so bili skupaj z materami na običajnem oddelku), vse matere pa so bile imune za VZV (varicella-zoster virus); tudi vse osebe je bilo že immuno za okužbo VZV. Mamice in novorojenčke smo spremljali še ves mesec, tudi po odpustu iz bolnišnice. Nihče ni zbolel za noricami.

Po tem dogodku smo v okviru komisije za preprečevanje bolnišničnih okužb sprejeli sklep, da predšolskim otrokom niso dovoljeni obiski v enotah za intenzivno terapijo in nego Splošne bolnišnice Maribor, kar je sprejelo tudi vodstvo naše bolnišnice.

ZAKLJUČEK

Obseg našega dela se vse bolj širi zaradi večje osveščenosti zdravstvenih in vodstvenih delavcev v zvezi s prenosu bolnišničnih okužb, kar nam potrjuje, da smo na pravi poti. Pred nami pa je še veliko dela, odpirajo se nova rizična področja, zato bo potrebno ustrezno izobraziti še več zdravstvenih delavcev, da nam bodo enakovredni sodelavci v boju za zniževanje števila bolnišničnih okužb.

Literatura:

1. Mednarodna zveza za nadzorovanje okužb. Organizacija nadzora okužb. Izobraževalni program za nadzorovanje okužb. Osnovni napotki za vzgojo 1997; 7-9.
2. Škerl M. Organisation of Infection Control in the University Medical Centre Ljubljana. IFIC Workshop on Hospital Hygiene and Infection Control in Intensive Care Units 1998, Ljubljana; 6-10.
3. Hoffman K. K. The Modern Infection Control Practitioner. Prevention and Control of Nosocomial Infections, 3rd ed Baltimore: Williams Q. Wilkins, 1997: 33-45.
4. Emmerson A. M. Infection Control Management. Infection Control Practices, 3 M Medical Markets Laboratory Europe, 1998; 8-12.
5. Wenistein R. A. Nosocomial Infection Update. Emerging Infections Diseases 1998; 3: 416-420.
6. Škerl M. Organizacija in nadzor. Ugotavljanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1984: 62-71.
7. Kraigher A. Zakonske osnove za obvladovanje nalezljivih bolezni. Bolnišnična higiena Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, 1998: 300-302.

BOLNIŠNIČNE OKUŽBE V SLOVENSKIH INTENZIVNIH ENOTAH

Igor MUZLOVIČ, Andrej TRAMPUŽ, Matjaž JEREB, Borjana KREMŽAR

BOLNIŠNIČNE OKUŽBE V SLOVENSКИH INTENZIVNIH ENOTAH

Igor MUZLOVIČ, Andrej TRAMPUŽ, Matjaž JEREB, Borjana KREMŽAR

IZVLEČEK

Z enodnevno prevalenčno raziskavo je bilo zajetih petindvajset enot intenzivne terapije v Sloveniji, z namenom ugotoviti povprečno število bolnišničnih okužb in ugotoviti rezistenco mikroorganizmov, ki največkrat povzročajo te okužbe.

V raziskavi je bilo zajetih 146 bolnikov. Bolnišnično okužbo smo prepoznali pri 38 bolnikih (26%). Najpogostejša je bila okužba dihal (69,7%) in sečil (14%). Med povzročitelji so prevladovali gramnegativni mikroorganizmi (54,5%), med katerimi je bil najpogostejši *Pseudomonas aeruginosa* (29,5%) in *enterobakterije* (18,2%). Med grampozitivnimi bakterijami (38,6%) je bil največkrat osamljen *Staphylococcus aureus* (18,2%). Glive so povzročile okužbo pri 6,8% bolnikov. Med osamljenimi gramnegativnimi bakterijami je bila opazna odpornost *Pseudomonas aeruginosa* na vsaj tri aminoglikozide (v 46%), med grampozitivnimi pa je bila ugotovljena visoka odpornost *Staphylococcus aureus* proti meticilinu (v 75%).

Glede na rezultate naše raziskave je prevalenca bolnišničnih okužb v intenzivnih enotah primerljiva s predhodno objavljenimi podatki drugih raziskav in bi bila lahko osnova za uvedbo posebnih ukrepov za zmanjšanje bolnišničnih okužb v enotah intenzivne terapije.

Ključne besede: bolnišnične okužbe, enota intenzivne terapije, meticilin rezistentni *S. aureus*, antibiotiki

ABSTRACT

A one-day point prevalence study was undertaken in 25 ICUs all over Slovenia to determine the prevalence of nosocomial infections in intensive care units and to identify the distribution and susceptibility of predominant pathogens. There were 146 patients included in the study. Nosocomial infections were

found in 38 patients (26,0%) Infections of respiratory tract (69,7) and urinary tract infection (14,0%) were the most frequent types of infections. Gram-negative microorganisms were predominant (54,5%). *Pseudomonas aeruginosa* was the most frequently isolated bacterium (29,5%), followed by *Enterobacteriaceae* (18,2%). Gram-positive microorganisms were isolated in 38,6%. *Staphylococcus aureus* (18,2%) was predominant. *Candida spp.* was isolated in 6,8% of the patients. *Pseudomonas aeruginosa* were resistant to all (at least three) tested aminoglycosides (in 45%) and *Staphylococcus aureus* were methicilline resistant in 75%.

The rate of nosocomial infections in intensive care units found in our study was comparable to previous reported studies and the results could be the cornerstone for introduction of specific measures for infection control in intensive care units to reduce the prevalence of nosocomial infections.

Key words: nosocomial infections, intensive care units, methicillin resistant *S. aureus*, antibiotics

UVOD

Bolnišnične okužbe (BO) se pojavljajo med 5 in 15%, v intenzivnih enotah pa celo do 87% (bolniki na umetnem predihavanju). Po pogostosti so na prvem mestu okužbe sečil in dihal (1,2,3). Dejavniki tveganja za BO so: stanje trenutne bolezni, osnovna bolezen, starost več kot 65 let, čas ležanja v enoti intenzivne terapije (EIT), zdravljenje s kortikosteroidi in imunosupresivnimi zdravili, invazivni posegi, kontaminirani aparati, prenatrpane enote in prisotnost bakterij odpornih proti številnim antibiotikom (4 - 9). BO predstavljajo tudi enega najpogostejših vzrokov visoke umrljivosti v EIT. Enotni programi za preprečevanje okužb v bolnišnicah in študije kot SENIC (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control) so znižale BO za eno tretjino (1,6). V Sloveniji še ni enotnega nacionalnega programa za nadzor BO v IE.

BOLNIKI IN METODE DE LA

V raziskavo so bili zajeti vsi bolniki (starejši od 15 let), ki so ležali v EIT med polnočjo 17. aprila 1997 in polnočjo 18. aprila 1997. Zbirali smo naslednje podatke: osnovne demografske značilnosti, sprejemno diagnozo in osnovne bolezni. Klinično stanje smo ocenili z uporabo točkovnega sistema po APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). Upoštevali smo stanje bolnikov v predhodnem tednu, vse diagnostične in terapevtske posege ter predhodno jemanje antibiotikov. Skušali smo upoštevati vse dejavnike tveganja, ki bi lahko vplivali na pojav BO.

Pri postavljanju diagnoze smo upoštevali standardna merila, ki jih predpisuje CDC (Center for Disease Control and Prevention) (11). Bolezen smo skušali tudi opredeliti glede na povzročitelja, zato smo upoštevali vse mikroorganizme, ki smo jih osamili iz različnih kužnin en teden pred dnevom raziskave in na dan raziskave. Upoštevali smo tudi vse osamljene mikroorganizme do vključno 24. aprila 1997. Skušali smo ugotoviti najpogostejše povzročitelje BO in njihovo občutljivost na antibiotike. Zanimalo nas je tudi koliko bolnikov je prejelo antibiotike. Spremljali smo potek zdravljenja in izhod bolezni (umrljivost) vse do 6 tednov od dneva raziskave.

Na posameznih oddelkih so podatke zbirali lečeči zdravniki pod kontrolo vodij ali predstojnikov oddelkov (1. kontrolno mesto). Vse izpolnjene vprašalnike so pregledali neodvisno trije zdravniki (2. kontrolno mesto) na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja v Ljubljani. Podatki so bili vnešeni v računalnik v kantonski bolnišnici v Baslu (Kantonspital Basel) in na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja (3. kontrolno mesto).

Pri statistični obdelavi podatkov smo uporabljali računalniški program excel, epi info in pss statistični program.

REZULTATI

K sodelovanju smo povabili 28 IE iz različnih krajev Slovenije. Izpolnjene vprašalnike je v dogovorjenem roku poslalo 25 IE. Po pregledu smo vključili v raziskavo 146 bolnikov iz 22 IE. Največ bolnikov je bilo iz internističnih in mešanih IE (83) in nekoliko manj iz kirurških IE (59) (tabela 1). Splošne značilnosti vključenih IE, ki bi lahko vplivale na število BO, so navedene v tabeli 2. BO smo diagnosticirali pri 38 bolnikih (26,0%). Pri petih bolnikih smo diagnosticirali dvojno okužbo. Pojavljanje je bilo višje pri bolnikih, ki so bili zdravljeni v kirurških IE (42,24%), kot pri bolnikih, ki so bili zdravljeni v internističnih ali mešanih IE (14,9%) (tabela 3).

Tabela 1. Demografske značilnosti

Spol	Število	Povprečna starost(I)	Apache II
M	87	59	13,1
Ž	59	63	12,7
Skupaj	146	61	13

Najpogostejša diagnoza BO je bila pljučnica (BP) (21 primerov/48,8%), na drugem mestu so bile druge okužbe spodnjih dihal (9/20,9%) in na tretjem okužbe sečil (6/14%). Okužbe ostalih sistemov (okužbe kože in mehkih delov, okužbe krvi – sepse, kirurške okužbe in okužbe prebavil) so bile redkejše (manj kot 10%) (tabela 4).

Tabela 2. Značilnosti intenzivnih enot, ki vplivajo na pojavljanje bolnišničnih okužb

Značilnosti	Kirurške	Internistične /mešane	Skupaj
Število IE/število postelj	8/76	14/102	22/178
Zasedenost (%)	77,6	85,3	82
Delovni prostor (m ² /posteljo)	15,3	14,1	14,5
Možnost osamitve bolnika (%)	63	43	50
Prisotnost specialista 24h (%)	63	36	46
Stalni nadzor bolnišničnih okužb (%)	38	14	23

Tabela 3. Prevalenca bolnišničnih okužb v slovenskih IE

Vrsta IE	Število bolnikov	Število bolnikov z bolnišnično okužbo	Odstotek bolnišničnih okužb
Kirurška	59	25	42,4
Internistična/mešana	87	13	14,9
Skupaj	146	38	26,0

Tabela 4. Anatomska mesta okužbe in najpogostejši povzročitelji

Mesto okužbe	Število primerov (%)	Najpogostejši povzročitelji
Pljučnica	21/48,8	<i>P.aeruginosa</i>
Druge okužbe spodnjih dihal	9/20,9	<i>P. aeruginosa</i>
Okužbe sečil	6/14,0	<i>Enterococci</i>
Okužbe krvi (seapse)	2/4,7	Glede na koagulazo negativni
stafilokoki		
Kirurške okužbe	2/4,7	<i>S. aureus</i>
Okužbe kože in mehkih delov	2/4,7	<i>S. aureus</i>
Okužbe prebavil	1/2,3	
Skupaj	43/100	

Povzročitelja smo osamili iz 44 kužnin. Gramnegativne mikroorganizme smo osamili v 54,5% primerih BO in grampozitivne v 38,8% primerov. Najpogostejši povzročitelj je bil *Pseudomonas aeruginosa* (29,5%), na drugem mestu so bile *enterobakterije* (18,2%) in *Staphylococcus aureus* (18,2%). Glive iz rodu *Candida* so bile osamljene pri 6,8% vseh primerov. Glede na koagulazo negativni stafilokoki so bili povzročitelji pri dveh bolnikih (4,5%). *Staphylococcus aureus* je bil v 75% odporen na meticilin in v 46% *Pseudomonas aeruginosa* je bilo odpornih proti vsem preizkušenim aminoglikozidom (gentamicin, tobramicin, netilmicin, amikacin).

Tabela 5. Osamljeni povzročitelji bolnišničnih okužb

Mikroorganizem	Število	Odstotek
<i>P. aeruginosa</i> *	13	29,5
<i>S. aureus</i> **	8	18,2
<i>Enterococcus spp.</i> ***	6	13,6
<i>E. cloacae</i>	4	9,1
<i>K. pneumoniae</i>	3	6,8
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	6,8
<i>Staphylococcus CN</i> ****	2	4,6
<i>E. coli</i>	1	2,3
<i>S. pneumoniae</i>	1	2,3
<i>Candida spp.</i>	3	6,8
Skupaj	44	100

* 46% odpornih proti aminoglikozidom; ** 75% odpornih proti meticilinu;
 *** 0% odpornih proti vankomicinu; **** CN - glede koagulaze negativen

Med osamljenimi povzročitelji ni bilo *enterokokov*, ki bi bili odporni proti vankomicinu, niti *pnevmokoko* v odpornih proti penicilinu (tabela 5).

Preživetje bolnikov z BO je bilo bistveno nižje, kot preživetje bolnikov, ki niso prebolevali BO (tabela 6).

Tabela 6. Preživetje bolnikov

Vrsta IE	umrljivost (št./%)
Kirurška	7/11,9
Internistična/mešana	17/19,5
Skupaj	24/16,4
Bolniki brez bolnišnične okužbe	13/12
Bolniki z bolnišnično okužbo	11/28,9

RAZPRAVLJANJE

Raziskava, ki je zajela 28 intenzivnih enot v Sloveniji, je bila prva tovrstna slovenska raziskava. Zaradi raznolikosti EIT je bila obdelava podatkov nekoliko otežkočena. Po podatkih naše raziskave je pojavljanje BO v slovenskih EIT po pogostosti podobno kot v nekaterih drugih evropskih državah. Glede na podatke obširne evropske raziskave BO v EIT (EPIC - European Prevalence of Infection in Intensive Care), kjer je pojavljanje NI v povprečju 20.6%, nas naši podatki o BO (26%) uvrščajo na četrto mesto v Evropi. Najpogostejša okužba v naši raziskavi je bila BP, ki je bila prisotna pri skoraj polovici preiskovancev (49%)(12). Druge okužbe spodnjih dihal smo našli pri 20% preiskovancev, tako, da je bila okužba dihal s skoraj 70% najpogostejša BO. Okužbe sečil (OS) so po pogostosti BO v IE običajno na drugem mestu. V naši raziskavi smo jih diagnosticirali v 14%, kar je primerljivo s podatki objavljenimi v EPIC raziskavi (17,6%). V nasprotju s podatki iz te raziskave pa smo pri naših preiskovancih potrdili okužbo krvi (in sepsa) le v 4,7% vseh BO (EPIC 12%). Ta razlika je lahko posledica nezadostnega jemanja hemokultur oziroma lahko opozarja na neustrezno tehniko jemanja ali kultiviranja kužnin. Taka trditev lahko delno pojasni nizek odstotek osamitve glede *koagulaze negativnih stafilokokov*. Po podatkih iz literature so *enterobakterije*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Staphylococcus aureus* najpogostejši povzročitelji BO (12,13,16). V naši raziskavi je bil *Pseudomonas aeruginosa* največkrat povzročitelj BP, skupaj pa smo ga osamili v 29.5% vseh mikroorganizmov. *Staphylococcus aureus* smo osamili pri 8 bolnikih (18,9% primerov), od tega jih je bilo 6 (75%) odpornih na metilicilin (MRSA) Ta podatek nas uvršča v Evropi v sam vrh oziroma smo po pogostosti MRSA nad evropskim povprečjem (po EPIC raziskavi 60%). Tako visok odstotek MRSA vodi k prekomerni uporabi vancomicina kar spodbuja rast odpornosti *enterokokov* proti vankomicinu (17). Odpornost *Pseudomonas aeruginosa* in *Klebsiella pneumoniae* predvsem na aminoglikozide, je podobna podatkom v literaturi (12) in kaže na nekontrolirano in večkrat nepravilno uporabo antibiotikov.

ZAKLJUČEK

To je prva slovenska raziskava, v kateri smo skušali priti do lastnih podatkov o stanju v naših intenzivnih enotah. Zaskrbljujoče je visoko število bolnišničnih okužb in predvsem visoka rezistenca tako pri gramnegativnih kot pri grampozitivnih povzročiteljih. Število osamljenih mikroorganizmov je majhno

in glede na to, da je bila raziskava enodnevna, so lahko rezultati nekoliko precenjeni (ali podcenjeni), vendar pa so primerljivi z rezultati drugih podobnih raziskav in lahko pomenijo osnovo za izdelavo nacionalnega programa nadzora in ukrepov v IE za zmanjšanje števila bolnišničnih okužb in racionalne uporabe antibiotikov.

Slovenska raziskovalna skupina: Švigelj V., Klinika za nevrologijo; Horvat M., Center za intenzivno interno medicino; Senčar M., Onkološki inštitut; Pehnc Z., SB Maribor; Borovšak Z., SB Maribor, Voga G., SB Celje; Kotnik M., SB Celje, Kapš R., SB Novo mesto; Špiler J., SB Novo mesto; Koren I., SB Topolšica; Drinovec I., Inštitut Golnik; Pušnik C., SB Slovenj Gradec; Vavpot-Rus V., SB Slovenj Gradec; Horvat A., SB Murska Sobota; Grabar D., SB Murska Sobota; Klemenž M., SB Nova Gorica; Černič N., SB Izola, Polh D., SB Izola; Brvar Š., SB Trbovlje; Resman J., SB Jesenice; Zupančič M., SB Jesenice; Zorko A., SB Brežice, Gabrijelčič T., Klinični oddelek za kardiovaskularno kirurgijo, Primožič J., Peditrični oddelek kirurških strok, Babnik J., Porodnišnica Ljubljana.

Literatura

1. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA et al. Nosocomial infections and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988; 149: 1161-8.
2. Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM et al. Hospital-acquired infection in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics. *Infect Control* 1983; 4: 371-5.
3. Holzheimer RG, Quoika P, Patzman D, Fussle R. Nosocomial infections in general surgery; surveillance report from a German University Clinic. *Infection* 1990; 18: 219-25.
4. Hemmer M. Incidence and risk factors of ICU-acquired pneumonia. In: Vincent JL ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*
5. Dalnogare AR. Nosocomial pneumonia in the medical and surgical patient – risk factors and primary management. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1081-90.
6. Rello J, Quintanna E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, Prats G. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 100: 439-44.
7. Craven DE, Stegar KA, Barat LM, Duncan RA. Nosocomial pneumonia: epidemiology and infection control. *Intensive Care Med* 1992; 18: S3-S9.
8. Rodrigues JL, Gibbons KJ, Bitzer LG, Dechert RE, Steinberg SM, Flint LM. Pneumonia: incidence, risk factors, and outcome in injured patients. *J Trauma* 1991; 31: 904-14.
9. Chandrasekar PH, Kruse JA, Matthews MF. Nosocomial infections among patients in different types of intensive care units at a city hospital. *Crit Care Med* 1986; 14: 508-10.
10. Haley RW, Culver DH, White JW et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing of nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 182-205.
11. Wenzel RP. *Prevention and control of nosocomial Infections* 3 ed. Williams & Wilkins 1997.
12. Vincent JL et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe. Results of the european prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. *JAMA* 1995; 274: 639-44.
13. Spencer RC. Predominant pathogens found in the european prevalence of infection in intensive care study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 281-5.
14. Jarlier V, Fosse T, Philippon A, and ICU Study Group. Antibiotic susceptibility in aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 39 French teaching hospitals (ICU study). *Intensive Care Med* 1996; 22: 1057-65.
15. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M, The European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia: Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care unit. Results from multicentre prospective study. *Intensive Care Med* 1993; 19: 256–64.
16. Center for Disease Control and Prevention. Reduced Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin in Japan, 1996. *MMWR* 1997; 46: 624–6.

BOLNIŠNIČNE OKUŽBE V KIRURŠKI ENOTI ZA INTENZIVNI TERAPIJO

Danica AVSEC LETONJA

BOLNIŠNIČNE OKUŽBE V KIRURŠKI ENOTI ZA INTENZIVNI TERAPIJO

Danica AVSEC LETONJA

IZVLEČEK

Petina vseh bolnišničnih okužb se pojavlja v enotah za intenzivno zdravljenje. To pogojujejo imunske spremembe, ki so pri bolnikih v kirurški intenzivni terapiji (KIT) odvisne od osnovnega obolenja, poškodbe in starosti. Pomembni so še dejavniki, kot so slaba prehranjenost, prekinjena kožna in druge obrambne bariere organizma, spremembe v kolonizacijski rezistenci s translokacijo bakterij in drugi.

V KIT je najpogostejša BO pljučnica, ki se pojavi v 20-45 %. Po nekaterih avtorjih je razpon incidence še večji, ker je diagnostika tega obolenja zelo težka. Po zadnjih priporočilih naj se uporablja kvantitativna analiza vzorcev za bakteriologijo, ki jih lahko odvzamemo ali na slepo iz bronhialnega vejevja ali prek bronhoskopa iz distalnih delov pljuč. Pri tako odvzetem vzorcu in kvantitativni analizi dosežemo zelo visoko specifičnost - tudi do 100%, senzitivnost je še vedno okrog 50-60 odstotna.

Druga pogosta vnetna bolnišnična obolenja so okužbe zaradi vstavljenih katetrov: centralno ali periferno venskega, arterijskega ali pljučnega arterijskega. Tudi pri tovrstni okužbi je redna diagnostika večkrat premalo točna, saj je za natančen rezultat potrebno narediti semikvantitativno analizo dela katetra, ki je vstavljen subkutano.

Okužbe sečil, sinusitis, clostridium difficile diareja ali kolitis so redkejša BO, vendar je pomembno, da mislimo nanje in jih tudi ustrezno diagnostično potrdimo ter zdravimo.

Bakterijsko floro zasledujemo z rutinskim odvzemanjem vzorcev. Za diagnostiko BO uporabimo vse klinične kriterije, in ne samo mikrobiološke izvide, še zlasti če imamo samo kvalitativne podatke. S kvantifikacijo mikrobiološkega rezultata ločujemo kolonizacijo od okužbe, kar je zelo pomembno, saj kolonizacije v glavnem ne zdravimo z antibiotiki.

Selektivna dekontaminacija (SD) prebavi je preventivni ukrep za BO, zlasti okužb dihal, a ima zelo malo indikacij.

Ključne besede: bolnišnične okužbe, kirurška intenzivna terapija, diagnostika

ABSTRACT

A fifth of all hospital infections have patients in the intensive care units as consequence of the immunological changes and the other reasons as malnutrition, impaired skin barrier, usage of medical devices, changes of colonisation resistance with translocation of bacteria etc. Immunological changes depend on the basic disease, injuries and age.

In the surgical intensive care unit the hospital pneumonia is most often diagnosed, it appears in 20-45 %. Due to some authors the incidence range is still wider, because the diagnostics of the disease is very difficult and still not precise. The last recommendations advise quantitative bacteriological analyses which can be taken blind from the tracheobronchial tree or by bronchoscope from distal parts of the lung. By such kind of sampling and by quantitative analysis a very high specificity can be achieved - even up to 100 %; the sensitivity amounts still about 50 - 60 %.

On the second place of the nosocomial infections are infections caused by inserted catheters: central or peripheral venous, arterial or pulmonary arterial. Qualitative analysis for diagnostics are also at those infections unprecise. For more precise and better results semiquantitative analysis of the part of catheter inserted subcutaneously have to be performed.

Urinary tract infections, nosocomial sinusitis, Clostridium difficile diarrhea or colitis are more seldom hospital infections; in spite of that it is also important to perform adequate diagnostic establishment and treatment.

For diagnosis of hospital infections is not enough to use only positive microbiological qualitative results. The quantification of microbiological results helps to distinguish colonisation from infection, which is very important for antibiotic treatment.

Selective decontamination of GIT is a preventive measure for hospital infections, specially for respiratory tract infections. There are very few indications for it.

Key words: nosocomial infections, surgical intensive care, diagnostics

UVOD

Med bolnišnične okužbe prištevamo okužbe, zaradi katerih bolnik oboli med zdravljenjem v bolnišnici in se pojavijo po tretjem dnevu zdravljenja. Povzročitelji so bolnišnični mikroorganizmi. Včasih gre samo za kolonizacijo, ki pozneje pri daljši hospitalizaciji preide v okužbo z istimi povzročitelji, ali pa tudi z drugimi. Petina vseh bolnikov z bolnišnično okužbo se zdravi v enotah za intenzivno terapijo.

V KIT se zdravijo odrasli bolniki po politravmi, zapletih po operaciji, kraniotravmi in opeklinah. To so bolniki, ki imajo spremenjen imunski odgovor zaradi poškodbe, maligne osnovne bolezni ali pogosto tudi visoke starosti (1). V teh primerih so mehanizmi za spremenjen odgovor na vnetno nokso različni: lahko gre za zmanjšano sposobnost fagocitiranja, za manjšo produkcijo citokinov, ali kako drugače oslABLJENO funkcijo T in B limfocitov. Zelo redko so bolniki nevtropenični. Orientacijski status imunoglobulinov je največkrat normalen.

Poleg teh motenj so kirurški bolniki v 50 % slabo prehranjeni, kar ima dodaten vpliv na vnetne spremembe in celjenje ran.

Zaradi večorganske prizadetosti ima takšen bolnik vstavljenih več intravenskih in drugih katetrov, ki prekinejo kožno bariero. Bolnik je tudi intubiran, in s tem je odprta dihalna pot. Tako ni odprta samo kožna bariera, pač pa vse bariere, ki preprečujejo vdor in razrast bakterij na mestih, ki so v normalnih razmerah sterilna (2).

Zelo pomemben mehanizem za razrast bakterij je tudi spremenjena kolonizacijska rezistenca in translokacija bakterij iz prebavil.

Bolnik v kirurški intenzivni terapiji je pravi magnet za bolnišnične bakterije tudi z odprtimi ranami, poškodovanim tkivom in hematomi, kar nudi ugodne pogoje za razmnoževanje. To je tudi razlog, zakaj je v kirurški intenzivni terapiji največji odstotek bolnišničnih okužb.

BOLNIŠNIČNE OKUŽBE DIHAL

Najpogostejša bolnišnična okužba v KIT je pljučnica oz natančneje okužba spodnjih dihal. Incidenca bolnišnične pljučnice je od 20- 45 %, kar je velik

razpon. Pljučnico diagnosticiramo klinično in mikrobiološko. Še vedno je najbolj razširjena diagnostika na osnovi pojava produktivnega gnojnega izločka, novih infiltrativnih pojavov na rentgenski sliki in prisotnosti bakterij v trahealnem aspiratu ali pravilno odvzetem izkašljaju. Akutni traheobronhitis diagnosticiramo klinično, prav tako na osnovi gnojnega izločka in pozitivne mikrokulture v vzorcu.

Meja med traheobronhitisom in pljučnico ni jasna, čeprav bi ju bilo potrebno razlikovati, saj traheobronhitis ni potrebno vedno zdraviti z antibiotikom. Za ločevanje obeh bolezni so potrebne še raziskave, ki bodo pripeljale do najboljših metode.

Vse pomembnejšo vlogo ima kvantitativna ali semikvantitativna analiza aspirata traheje ali izkašljaja, ki določa mejo med kolonizacijo in okužbo. Če je v enem ml vzorca več kot 10^5 koloniformnih enot, govorimo o akutnem traheobronhitisu s pljučnico in bolnika zdravimo z antibiotiki. Če je bakterij manj kot 10^5 , se ni potrebno odločati za antibiotsko zdravljenje.

Vzorec za kvantitativno analizo lahko odvezamo tudi distalno z bronhoskopom, če je prisoten infiltrat na rentgenski sliki. Poznamo več različnih načinov za odvzem vzorca: z bronhoalveolarno lavažo (BAL), s krtačenjem, z mini BAL-om, ali pa kar preprosto preko katetra izpiramo prizadeti del pljuč na slepo. Specifičnost in senzitivnost vseh teh naštetih metod sta zelo podobni za določanje bolnišnične pljučnice. Specifičnost pri vseh je od 80 do 100 % po različnih avtorjih (3), senzitivnost pa skoraj za polovico manjša, kar je še vedno veliko več, kot pri kvalitativni analizi trahealnega aspirata. Za diagnosticiranje bolnišnične pljučnice še ni najboljših metode. Bronhoskopske metode so najbolj točne, vendar so za redni odvzem vzorca nekoliko preinvazivne in nepraktične. Zato se te metode uporabljajo za točno določene indikacije: oportunistične okužbe, ARDS v pozni fazi, da izključimo okužbo in ga zdravimo s kortikosteroidi, in kadar so nejasni infiltrati na pljučih. Rentgenske spremembe so pomemben parameter, a so žal samo v 60% pozitivne pri bolnišnični pljučnici (4), kar smo tudi potrdili s primerjavo avtopsijskih diagnoz. Tudi nespecifični vnetni znaki kot levkocitoza in temperatura zelo slabo korelirajo z bolnišnično okužbo, saj je vzrokov za te znake pri bolnikih v intenzivni terapiji še veliko več. Povzročitelji bolnišničnih pljučnic so najpogosteje *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, enterobakter, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Acinetobacter* ter *Klebsiella pneumoniae* (1,6). Tudi po naših podatkih iz leta 1996 je prevladovala gramnegativna flora, a to so bili

analizirani vzorci bronhoalveolarnih lavaž, ki so bile opravljene, kadar smo imeli nejasen pljučni infiltrat (3).

OKUŽBE SEČIL

Druga pogosta bolnišnična okužba v kirurški intenzivni terapiji je okužba sečil. Zelo redko povzroči sistemsko sepsa (1 - 2%). Najpogostejši povzročitelji so gram negativne bakterije (e. coli, klebsiela, enterobacter) in glive.

Okužbo sečil dokazujemo s kvantitativno mikrobiološko analizo seča.

SINUSITIS, PRIDOBLEN V BOLNIŠNICI

V zadnjem času se pogosteje ugotavlja kot BO tudi sinusitis. Diagnoza je pretežno klinična: temperatura, levkocitoza in gnojni izloček. Potrdimo jo z rentgensko kontrolo in s CT sinusov.

Nastaja bolj pogosto pri bolnikih, ki so nazalno intubirani ali imajo vstavljeno nazogastrično cevko. Povzročitelji so pogosteje gramnegativne bakterije ali paje to mešana okužba (40 -100%) (5).

Incidenca sinusitisa, pridobljenega v bolnišnici, je 2- 25%.

Komplikacije sinusitisa so: pansinusitis, možganski absces, osteomielitis, bolnišnična pljučnica, in tudi sepsa.

OKUŽBE ZARADI INTRAVENSKIH ALI ARTERIJSKIH KATETROV

Okužbe zaradi centralnih venskih in perifernih katetrov so sicer najpogostejše na pediatričnih intenzivnih oddelkih, a so dokaj pogoste tudi na kirurški intenzivni enoti.

Za ugotavljanje okužbe je pomembna semikvantitativna analiza vzorca iz katetra, ki je bil nameščen subkutano in jo izvedemo po odstranitvi katetra. Če je prisotnih več kot 15 koloniformnih enot v gojišču, to pomeni okužbo.

Na osnovi jemanja krvi prek katetra za mikrobiološko analizo nam izvid ne pomeni dovolj jasne meje, ki bi ločevala kolonizacijo na katetru. Pri kvalitativni analizi konice katetra je to lahko tudi kontaminacija. Še vedno se prepogosto odločamo za antibiotsko terapijo na osnovi neustrezno ovrednotenih izvidov.

Okužbe centralnih venskih katetrov so pogostejše pri septičnih in bolj prizadetih bolnikih, zato je potrebno pri takšnih bolnikih pogosto preverjati okolico katetra in ostale znake, ki pomenijo sum na okužbo.

Koliko časa lahko pustimo vstavljen centralno venski, arterijski ali periferni kateter, ni popolnoma jasno. Obstaja več različnih priporočil, pri čemer se razlikuje tudi način ponovnega vstavljanja: ali prek vodila ali na popolnoma drugem mestu (2). Kadar vstavljamo novi kateter na drugo mesto in ga ne menjamo preko vodila, pozorno ocenjujemo vnetne spremembe na mestu vboda, preverjamo prehodnost katetra z refluksom in izvajamo vse postopke pod strogo aseptičnimi pogoji, zadostuje menjava centralno venskega katetra po 14 dneh do treh tednih (2).

Najpogostejši povzročitelji so: glede na koagulazo negativni stafilokoki, stafilokok aureus, enterokok, glive.

OKUŽBE RAN IN KOŽE

Okužbe ran in kože so tudi lahko bolnišnične okužbe. Dignozna je klinična: rdečina, oteklina, gnoj, napetost tkiva okrog rane.

Inkubacija je navadno 4-6 dni, če je povzročitelj stafilokok aureus. Pri okužbi z gramnegativnimi bakterijami, ki je navadno mešana z anaerobi, je inkubacijska doba daljša - tudi do 14 dni.

Terapija je v osnovi kirurška drenaža s sistemsko danim antibiotikom.

BOLNIŠNIČNA DRISKA IN CLOSTRIDIUM DIFFICILE KOLITIS

V kirurški intenzivni terapiji imajo bolniki zelo pogosto drisko. Najpogosteje je vzrok za to stanje širokospektralna antibiotska terapija, ki spremeni

kolonizacijsko rezistenco in povzroči motnje v razmerju normalne črevesne flore. Zdravljenje z laktobacili v teh razmerah zelo uspešno prepreči diarejo. Povzročitelji so različne bakterije.

Pseudomembranozni kolitis je zelo redko in resno sistemsko obolenje, ki ga zdravimo z metronidazolom ali vankomicin kapsulami 14 dni (6).

Clostridium difficile diareja je lažja oblika okužbe, ki se tudi zdravi z metronidazolom ali vankomicin kapsulami, a zadostuje zdravljenje od 5 do 7 dni (6).

Antibiotika, ki povzročata kolitis ali *Clostridium difficile* driske z veliko verjetnostjo, sta klindamicin in ampicilin.

NADZOROVANJE OKUŽB IN LOČEVANJE OD KOLONIZACIJE

Za ugotavljanje bolnišničnih okužb si pomagamo s klasifikacijo ameriškega centra za kontrolo in preventivo bolezni (CDC), ki natančno opredeli kriterije za posamezne diagnoze. Pogoja za jasen pregled in ločevanje kolonizacije od okužbe sta natančno in periodično odzemanje vzorcev in ustrezne mikrobiološke analize. Za to področje moramo imeti izdelane sheme, katere vzorce in kolikokrat na teden jih redno jemljemo.

Za ločevanje kolonizacije od okužbe moramo vzorec oceniti kvantitativno. Kvantitativna analiza trahealnega aspirata in kulture znotraj žilnega katetra postajata osnovni metodi, ki ju je potrebno redno uvesti pri analizi, in se šele na osnovi teh rezultatov odločati za antibiotsko zdravljenje.

Pri bolnikih, ki imajo kolonizirane rezistentne bakterije pogosteje odvezemamo vzorce za mikrobiološko preiskavo. Pri kolonizaciji s proti meticilinu odpornimi zlatimi stafilokoki (MRSA) kontroliramo bris nosne sluznice, žrela, kože, presredka in rok. Pregledamo bolnike in tudi osebje kot možne prenašalce. Med osebjem v enoti za kirurško intenzivno terapijo Splošne bolnišnice v Mariboru nismo našli prenašalca rezistentnih zlatih stafilokokov.

V enoti za kirurško intenzivno terapijo je incidenca kolonizacije in okužbe s proti meticilinu rezistentnim stafilokokom aureusom (MRSA) manj kot 10 %.

Od leta 1997 smo imeli dvakrat izbruh. Prvi bolnik, ki je »prinesel« MRSA, je bil premeščen iz druge bolnišnice. Drugi izbruh kolonizacije z MRSA smo imeli na prehodu leta 1998 v 1999. Koloniziranih je bilo 6 bolnikov. Pri dveh bolnikih je šlo za bakteriemijo in sepso, vendar sta imela oba osnovno bolezen v fatalni obliki.

Pri bolnikih z MRSA izvajamo splošne higienske in izolacijske ukrepe. Bolnike z rezistentnimi gramnegativnimi bakterijami nadzorujemo na podoben način.

Pri odločitvi, ali je potrebno uvesti antibiotično terapijo ali ne, je pomembno oceniti:

- prizadetost in rizičnost bolnika;
- kvantitativno mikrobiološko analizo vzorcev;
- rezistenco in virulenco povzročitelja.

SELEKTIVNA DEKONTAMINACIJA PREBAVIL

To je preventivni ukrep pri natančno določenih indikacijah. S selektivno dekontaminacijo (SD) preprečimo razrast fakultativno patogenih gramnegativnih bakterij in gliv iz prebavil.

Teoretično razmišljanje, ki je vodilo do tega preventivnega pristopa, je bilo, da je v več kot 75% vzrok za bolnišnično okužbo endogeni razrast gramnegativnih bakterij, ki se nahajajo v prebavilih. Zaradi kolonizacijske rezistence je razmerje teh bakterij stalno. Pri bolniku, ki je zdravljen v KIT, se zaradi upočasnjene peristaltike, alkalizacije želodčnega soka, zastoja izločanja žolča in slabšega izločanja sline razrastejo *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* sp. in glede na koagulazo negativni stafilokoki. Posledica je kolonizacija v žrelu, sapniku in drugod z zgoraj naštetimi bakterijami.

Za spremembe v črevesni flori sta nadalje zelo pomembna tudi osnovna bolezen in zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki.

SD prebavil se daje v zgodnjem času zdravljenja na oddelku, ko še ni okužbe. Raztopino dajemo po želodčni cevki in je sestavljena iz antibiotikov, ki se ne absorbirajo iz prebavil. Ob tem je potrebno dajati še antibiotično mazilo na

ustno sluznico. Pozneje so ugotovili, da je potrebno dodati še sistemsko cefotaksim štiri dni zaradi bakterij iz domačega okolja, ki jih bolnik prinese v enoto za intenzivno zdravljenje (7,8).

Rezultati so bili odlični, zmanjšala se je kolonizacija, obolevnost, pa tudi smrtnost.

Odličnost pristopa je zasenčil strah pred rezistentnimi grampozitivnimi bakterijami, kar je izzvalo najbolj vroče pro in kontra debate v začetku devetdesetih let. Na koncu devetdesetih so se indikacije omejile na:

- poškodbe oz. politravme brez drugih infekcij;
- stanja po transplantaciji jeter, ledvic in pankreasa;
- nevtropenija, izbruh multirezistentnih gramnegativnih bakterij;
- stanje po resekciji ezo fagusa;
- podaljšano zdravljenje v ICU.

Pri skupini kirurških bolnikov z zgoraj navedenimi indikacijami se je smrtnost zmanjšala za trideset odstotkov (8), kar uvršča SD v preventivne ukrepe po katerih moramo seči, če je podana indikacija .

V raztopini uporabljamo tobramicin, polimiksin E in amfotericin B. Za ustno mazilo dodamo še orobazo.

ZAKLJUČEK

V diagnostiki bolnišničnih okužb se še vedno prepuščamo občutkom, in se prevečkrat odločamo za antibiotično zdravljenje le na osnovi analiz, ki niso dovolj natančne.

Sposobni smo opravljati vse kvantitativne analize mikrobioloških vzorcev, ki morajo nadomestiti kvalitativne analize pri zdravljenju bolnikov v enotah za intenzivno zdravljenje. Tako kot se za zdravljenje hipertenzije, diabetesa in podobnih bolezni odločamo zgolj na osnovi numeričnih podatkov, moramo sprejeti podobno miselnost tudi pri zdravljenju bolnišničnih okužb v enotah za intenzivno zdravljenje.

Enake pristope je potrebno vzpodbuditi v vseh bolnišnicah v Sloveniji, saj se proti rezistentnim bakterijam in nastanku rezistence ne moremo boriti vsak posebej.

BO zelo poslabšajo izhod zdravljenja, povečajo smrtnost, čas hospitalizacije in ne nazadnje ceno zdravljenja. Razlogov, da bolj premišljeno pristopimo k problemu bolnišničnih okužb, imamo več kot do volj

Literatura:

1. Pittet D, Harbarth SJ: The intensive care unit in Hospital infections, Forth edition, edited by John V. Bennett and Philip S. Brachman. Lippincott- Raven Publishers, Philadelphia 1998: 381-402.
2. Norwood S. The prevalence and importance of nosocomial infections in critical care, Second edition, edited by Joseph M. Civetta, Robert W. Taylor, Robert R. Kirby. J.B. Lippincott company, Philadelphia 1992: 971-983.
3. Akutna bakterijska vnetja spodnjih dihal, Zbornik strokovnega srečanja, Lipica 1996: 103-108.
4. Critical care clinics, Infections in critical Care I, edited by Burke A. Cunha, W.B. Saunders company, 14; 2: april 1998: 91-105.
5. Critical care clinics, Infections in critical Care II, edited by Burke A. Cunha, W.B. Saunders company, 14; 2: april 1998: 329-347.
6. Clinics in chest medicine, Pneumonia in the intensive care unit, edited by Richard G Wunderink, W. B. Saunders company, march 1995: 29-45.
7. Update in intensive care and emergency medicine; Infection control by selective decontamination, edited by H. K: F: van Saene, C. P. Stoutenbeek, P. Lawin, and I. McA. Ledingham. Springer Verlag: 87-113.
8. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients; Arch Surg, 134; feb 1999: 170-176.
9. Vandenbroucke _ Grauls C: M. J. E. Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the Netherlands. Reviews in medical microbiology (2), 1998: 109-116.

PROBLEM BOLNIŠNIČNIH OKUŽB V INTERNISTIČNI INTENZIVNI ENOTI ZA ODRASLE

Roman PAREŽNIK , Tjaša ŽOHAR ČRETNIK

PROBLEM BOLNIŠNIČNIH OKUŽB V INTERNISTIČNI INTENZIVNI ENOTI ZA ODRASLE

Roman PAREŽNIK , Tjaša ŽOHAR ČRETNIK

IZVLEČEK

Bolnišnične okužbe so zaplet hospitalizacije, ki je povezan s povečano obolevnostjo in smrtnostjo. Na intenzivnih oddelkih so 2 do 5-krat pogostejše. Na prevalenco, vrsto in povzročitelja bolnišničnih okužb vplivajo čas hospitalizacije, velikost oddelka, teža in vrsta bolezni ter pogostost invazivnih postopkov (osrednji venski katetri, urinski katetri, umetno predihavanje). Primerjava med različnimi intenzivnimi oddelki je zato smiselna le ob upoštevanju naštetih dejavnikov.

Določeni bolniki umrejo neposredno zaradi bolnišnične okužbe, vendar je večina smrti na intenzivnih oddelkih posledica teže osnovne bolezni.

Aktivno spremljanje bolnišničnih okužb je ključni del vsakega programa za njihovo obvladovanje, saj omogoča poznavanje izhodiščne pogostosti bolnišničnih okužb, takojšnjo prepoznavo morebitnih epidemij in zgodnje odkrivanje bolnikov, pri katerih so potrebni posebni previdnostni ukrepi. Z izvajanjem splošnih preventivnih ukrepov (prostorska ureditev oddelka, umivanje in/ali razkuževanje rok, uporaba zaščitnih rokavic in plaščev, sterilizacija oz. dezinfekcija medicinske opreme, programi omejevanja uporabe antibiotikov) je mogoče zmanjšati pogostost bolnišničnih okužb.

Na Oddelku za intenzivno interno medicino Splošne bolnišnice Celje smo v letu 1998 in prvih dveh mesecih leta 1999 spremljali predvsem okužbe z večkratno odpornimi bakterijami. Stalno sta prisotna proti meticilinu odporen *S. aureus* (MRSA) in *Acinetobacter baumannii*, v maju 1998 pa je nastopila epidemija okužb povzročenih z bakterijo *Klebsiella pneumoniae* z β -laktamazo razširjenega spektra. Zaradi teh ugotovitev smo okrepili splošne preventivne ukrepe. Sistematično spremljanje vseh bolnišničnih okužb na našem oddelku načrtujemo v bližnji prihodnosti. Poznavanje izhodiščne pogostosti bolnišničnih okužb nam bo omogočilo primerjavo s podatki iz literature in nato usmerjene preventivne ukrepe.

Ključne besede: bolnišnične okužbe, preprečevanje, intenzivni oddelek

ABSTRACT

Nosocomial infections are complications of hospitalization leading to excess morbidity and mortality. In intensive care units (ICU) is the rate of these complications 2 to 5 times that of general departments. Prevalence, site and microbiology of nosocomial infections depend on length of stay, size of the unit, severity and kind of illness, and use of invasive devices (central venous catheters, urinary catheters, endotracheal tubes). A meaningful comparison of ICU-associated nosocomial infections rates should therefore take into account risk factors mentioned above.

Although certain critically ill patients appear to die as a direct consequence of an acquired infection, most ICU deaths are determined by the severity of underlying disease.

Active surveillance of nosocomial infections is a key part of an infection control program. This allows for knowledge of a baseline rate of infections, prompt recognition of potential outbreaks, and early identification of patients that may require specialized precautionary measures. General measures for infection control (architectural features, hand antisepsis, use of disposable gloves and gowns, disinfection and sterilization of reusable medical devices, antibiotic restriction programs) are proven to decrease the nosocomial infection rates in ICU.

In Department for Internal Intensive Care Medicine of General Hospital Celje nosocomial infections caused by multiple-antibiotic resistant microorganisms were monitored in 1998 and first two months of 1999. Endemic presence of Methicillin-resistant *S. aureus* and *Acinetobacter baumannii* was observed. In may 1998 there was an outbreak of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* with extended spectrum β -lactamase. Based on collected data general preventive measures were reinforced. Systematic surveillance of nosocomial infections is planed in near future, which will make possible comparison with the data in the literature and then introduction of problem oriented preventive measures

Key words: nosocomial infections, prevention, intensive care unit

UVOD

Bolnišnične okužbe so tiste, ki nastopijo pri hospitaliziranem bolniku, vendar niso bile prisotne ali v inkubaciji ob sprejemu v bolnišnico (1). Opisali so povečano obolevnost in smrtnost zaradi bolnišničnih okužb (2-5). So torej zaplet hospitalizacije, ki ga lahko preprečujemo, in s tem zmanjšamo obolevnost in smrtnost. Hkrati se tako izognemo dodatnim stroškom zdravstvene oskrbe, nastalim zaradi podaljšanja hospitalizacije in porabe antibiotikov (2,3).

Problem bolnišničnih okužb je zlasti izrazit na intenzivnih oddelkih, saj so tu 2 do 5-krat pogostejše kot na drugih oddelkih (6-9). Zaradi tega je še posebno na intenzivnih oddelkih potrebno natančno poznavanje epidemiologije ter stalno izboljševanje ukrepov za njihovo vo preprečevanje in obvladovanje.

PREVALENCIA BOLNIŠNIČNIH OKUŽB NA INTENZIVNIH ODELKIH

Bolnišnične okužbe na intenzivnih oddelkih so tiste, ki nastopijo po sprejemu na intenzivni oddelek ali 48 ur po premestitvi z njega (10). Tabela 1 prikazuje povzetek nekaterih poročil o prevalenci bolnišničnih okužb na različnih intenzivnih oddelkih.

Povprečna prevalenca bolnišničnih okužb na intenzivnih oddelkih je bila 9.2 na 100 sprejetih bolnikov (11). Iz tabele 1 je razvidno, da so med različnimi vrstami intenzivnih oddelkov zelo velike razlike v prevalenci bolnišničnih okužb (od 0.8% na kardiokirurškem intenzivnem oddelku do 62% na kirurškem intenzivnem oddelku). Na splošno velja, da je najmanj bolnišničnih okužb v koronarnih, največ pa v opeklinskih intenzivnih oddelkih.

Vzroki za razlike v prevalenci bolnišničnih okužb so: razlike v času hospitalizacije, razlike v velikosti intenzivnih oddelkov, razlike v vrsti in teži bolezni, razlike v pogostosti invazivnih postopkov (zlasti osrednji venski katetri, urinski katetri, umetno predihavanje).

Vrsta int. oddelka	Št. bolnišničnih okužb na 100 bolnikov	Avtor	Število bolnikov
Krg-IO	62	Craven in sod. [7]	799
	35.2	Chandrasekar in sod. [8]	88
	17	Aavitsland in sod. [13]	178
Opek-IO	29.8	Chandrasekar in sod. [8]	47
Kard-Krg-IO	0.8	Brown in sod. [12]	1341
Int-Krg-IO	22	Aavitsland in sod. [13]	67
	11.2	Brown in sod. [12]	5189
Int-IO	35	Craven in sod. [7]	526
	13.9	Chandrasekar in sod. [8]	101
	8.7	Aavitsland in sod. [13]	126
Kor-IO	6.6	Chandrasekar in sod. [8]	106
	1.8	Brown in sod. [12]	5017
Ped-IO	6.2	Brown in sod. [12]	965
Neonat-IO	5.9	Brown in sod. [12]	1848
Odrasli in pediatrični	9.2	Jarvis in sod. [11]	164572

IO= intenzivni oddelek; Int-IO= internistični IO; Krg-IO= kirurški IO; Int-Krg-IO= internistično kirurški IO; Kor-IO= koronarni IO; Opek-IO= opeklinški IO; Ped-IO= pediatrični IO; Neonat-IO= neonatalni IO; Kard-Krg-IO= kardiokirurški IO

Tabela 1. Prevalenca bolnišničnih okužb na intenzivnih oddelkih

Vrsta IO	Avtor	Pljuča	Sečila	Kri	Rana	Trebuha	CŽS
Krg-IO	Craven in sod. [7]	7.8	15.1	7.5	9.5	1.5	1.3
Int-Krg-IO	Brown in sod. [12]	8.8	5.8	0.2	1.2	3.2	0.4
Int-IO	Brown in sod. [12]	9.9	9.9	4.8	2.3	0.2	0
Kor-IO	Brown in sod. [12]	1.4	2.4	0.2	< 0.1	0.1	< 0.1
Ped-IO	Brown in sod. [12]	5.5	4.9	0.3	0.5	0.1	5.8
Neon-IO	Brown in sod. [12]	4.4	0.2	1.2	0	0.1	0.2
Vse vrste IO	Aavitsland in sod. [13]	7.3	2.2	2.4	1.1		

IO= intenzivni oddelek; Int-IO= internistični IO; Krg-IO= kirurški IO; Int-Krg-IO= internistično kirurški IO; Kor-IO= koronarni IO; Ped-IO= pediatrični IO; Neon-IO= neonatalni IO

Tabela 2. Pogostost bolnišničnih okužb na različnih mestih (število okužb na 100 bolnikov)

Med različnimi vrstami intenzivnih oddelkov so razlike tudi glede na vrsto bolnišnične okužbe, kot je prikazano v tabeli 2.

Jarvis s sodelavci je ugotovil pomembno povezanost med pogostnostjo nekega invazivnega postopka in vrsto bolnišnične okužbe, kar pojasni opisane razlike med različnimi intenzivnimi oddelki (11).

MESTO OKUŽBE IN POVZROČITELJI BOLNIŠNIČNIH OKUŽB NA INTENZIVNIH ODDELKIH

Na intenzivnih oddelkih pri zdravljenju imunsko oslabljenih bolnikov uporabljamo invazivne postopke. Z njimi zaobidemo ali prekinemo naravne obrambne prepreke, zato na teh mestih pogosto pride do bolnišničnih okužb. Tabela 3 prikazuje mesta bolnišničnih okužb v povezavi z invazivnimi postopki na različnih intenzivnih oddelkih.

Tabela 3. Pogostnost okužb v povezavi z invazivnim postopkom (11)

Vrsta okužbe	Int-IO / Kor-IO	Krg-IO / Int-Krg-IO	Ped-IO
Okužbe osrednjega venskega katetra/ 1000 katetrskih dni	6.9	5.3	11.4
Z umetnim predihavanjem povezane pljučnice/ 1000 dni ventilacije	12.8	17.6	4.7
Z urinskim katetrom povezane okužbe sečil/ 1000 katetrskih dni	10.7	7.6	5.8

IO= intenzivni oddelek; Int-IO= internistični IO; Krg-IO= kirurški IO; Int-Krg-IO= internistično kirurški IO; Kor-IO= koronarni IO; Ped-IO= pediatrični IO

Največja pogostost z umetnim predihavanjem povezanih pljučnic je bila na internistično- kirurških in kirurških intenzivnih oddelkih. Z urinskim katetrom povezanih okužb je bilo največ na internističnih in koronarnih intenzivnih oddelkih, največ z žilnimi katetri povezanih okužb pa na pediatričnih intenzivnih oddelkih.

Bolnišnične okužbe na intenzivnih oddelkih najpogosteje povzročajo po gramnegativne bakterije, pomemben problem pa postajajo zlasti večkratno

odporne po grampozitivne bakterije. Tudi glede povzročiteljev so razlike med različnimi ustanovami in vrstami intenzivnih oddelkov (7, 8, 12). Zato mora biti izkustveno antibiotično zdravljenje prilagojeno mikrobiološki epidemiologiji posameznega intenzivnega oddelka.

DEJAVNIKI TVEGANJA IN SMRTNOST

Odkrivanje dejavnikov tveganja je zapleteno zaradi medsebojne soodvisnosti več možnih dejavnikov, kot so: trajanje hospitalizacije, uporaba invazivnih postopkov in teža bolezni. Craven in sodelavci so raziskali dejavnike tveganja za bolnišnično okužbo pri 1300 bolnikih na kirurškem in internističnem intenzivnem oddelku (7). Z uporabo postopne logistične regresijske analize so izključevali medsebojno soodvisne dejavnike in tako odkrili pet dejavnikov tveganja: urinski kateter vstavljen več kot 10 dni, arterijski kateter vstavljen več kot 3 dni, merjenje intrakranialnega tlaka, šok ob sprejemu in trajanje hospitalizacije. Iz nadaljnje analize so izpustili invazivne postopke, saj so jih opredelili za kazalce teže bolezni. Tako so ugotovili še tesnejšo povezavo bolnišničnih okužb s šokom ob sprejemu in trajanjem hospitalizacije, invazivne postopke pa so kot dejavniki tveganja nadomestili: sprejem na kirurški intenzivni oddelek, uporaba imunosupresivnih zdravil in ledvična odpoved. Tako so dokazali pomembno in neodvisno povezavo med dejavniki tveganja s strani bolnika (šok, imunosupresivna zdravila, ledvična odpoved) in bolnišničnimi okužbami.

Smrtnost na intenzivnih oddelkih je bistveno večja kot na ostalih. Ostaja odprto vprašanje, ali gre del te večje smrtnosti na račun bolnišničnih okužb. Smith in sodelavci so ugotovili večjo smrtnost pri kritično bolnih z bolnišnično okužbo, če so jih primerjali z enako težko bolnimi (po APACHE 2 točkovanju) brez bolnišnične okužbe (4). Craven in sodelavci so ugotovili večjo smrtnost le pri bolnišnični intraabdominalni okužbi in peritonitisu (7). Določene podskupine bolnikov torej umrejo neposredno zaradi bolnišnične okužbe, večina smrti na intenzivnih oddelkih pa je posledica resnosti osnovne bolezni (14).

PROGRAM OBVLADOVANJA BOLNIŠNIČNIH OKUŽB

Učinkovit program obvladovanja bolnišničnih okužb na intenzivnem oddelku obsega: usmeritev bolnišnice, nadzor zdravja zaposlenih, izobraževanje,

aktivno spremljanje bolnišničnih okužb in raziskave epidemij (15). Bolnišnice z aktivnim spremljanjem bolnišničnih okužb so imele manjšo pogostnost bolnišničnih okužb kot ostale (16). Spremljanje bolnišničnih okužb omogoča poznavanje njihove izhodiščne pogostosti, takojšnje prepoznavanje morebitnih epidemij in zgodnje odkrivanje bolnikov, pri katerih so potrebni posebni previdnostni ukrepi.

SPLOŠNI PREVENTIVNI UKREPI

Preprečevanje bolnišničnih okužb na intenzivnem oddelku zahteva jasno poznavanje rezervoarja patogenih mikroorganizmov in načinov prenosa le-teh. Najpogostejši je način prenosa s stikom, aerogeni način prenosa je na intenzivnih oddelkih bistveno redkejši (17).

PROSTORSKA UREDITEV INTENZIVNEGA ODDDELKA

Zaradi možnosti vpliva prostorske ureditve intenzivnega oddelka na pogostost bolnišničnih okužb so izdelali priporočila v zvezi s prezračevanjem sob, temperaturo in vlažnostjo zraka, velikosti oddelka in oblike umivalnikov (18). Poročila o vplivu spremembe prostorske ureditve na pogostost bolnišničnih okužb so različna. Nekateri poročajo o zmanjšanju, nasprotno pa drugi niso ugotovili razlike (19, 20, 21). Zmanjšanje pogostosti bolnišničnih okužb po spremembi prostorske ureditve je najverjetneje posledica boljšega upoštevanja ostalih splošnih preventivnih ukrepov, zlasti umivanja rok.

UMIVANJE IN RAZKUŽEVANJE ROK

Umivanje ali razkuževanje rok pred vsakim stikom z bolnikom in po njem je enostaven in učinkovit ukrep, ki zmanjša pogostnost bolnišničnih okužb in kolonizacij (22). Žal so v več raziskavah ugotovili zaskrbljujoče nizek odstotek (22-32%) zdravstvenega osebja, ki si pravilno in redno umiva roke (23-26). Only in sodelavci so z izobraževalnim programom dosegli izboljšanje sodelovanja osebja pri umivanju rok, kar je privedlo do pomembnega (12 %) zmanjšanja pogostosti bolnišničnih okužb (24). Po več letih sta se tako sodelovanje osebja kot tudi pogostost bolnišničnih okužb vrnila na raven pred pričetkom izobraževanja.

Na intenzivnih oddelkih so medsebojno primerjali učinkovitost različnih sredstev za umivanje rok. Dokazali so razlike med njimi, ki pa so

nepomembne v primerjavi s problemom slabega sodelovanja pri umivanju rok (23).

UPORABA ROKAVIC IN ZAŠČITNIH PLAŠČEV ZA ENKRATNO UPORABO

Tudi pri tem ukrepu za preprečevanje prenosa mikroorganizmov od bolnika k bolniku je glavni problem slabo sodelovanje osebja. Najslabše je bilo sodelovanje, če so ukrep izvajali samo pri določenih stikih z bolniki (okoli 40%), boljše pa, če so ga izvajali pri vseh stikih (65%) (27). Ta ukrep dokazano zmanjšuje pogostost bolnišničnih okužb na pediatričnih (za 48 %) in kirurških intenzivnih oddelkih in hkrati ne poslabša zdravstvene oskrbe (22, 28).

STERILIZACIJA IN DEZINFEKCIJA MEDICINSKE OPREME

Medicinska oprema je lahko rezervoar ali pa sredstvo prenosa mikroorganizmov. Za opremo, ki jo večkrat uporabljamo, obstajajo predpisani načini sterilizacije oziroma dezinfekcije. Zaradi pogostosti bolnišničnih bakteriemij ob uporabi tlačnih pretvornikov za večkratno uporabo so le-te praktično povsem zamenjali tlačni pretvorniki za enkratno uporabo (29, 30). Pogoste zamenjave cevi ventilatorjev (na 24 ur) so se izkazale za neodvisen dejavnik tveganja za razvoj z umetnim predihavanjem povezane pljučnice, zato jih odsvetujejo (31, 32, 33).

PROGRAMI OMEJEVANJA PORABE ANTIBIOTIKOV

Intenzivni oddelki so pogosto rezervoar večkratno odpornih mikroorganizmov, saj na enem mestu združujejo težko bolne, ki pogosto potrebujejo antibiotično zdravljenje. Z intenzivnih oddelkov tudi najpogosteje poročajo o epidemijah, ki jih povzročajo večkratno odporne bakterije. Na nekaterih intenzivnih oddelkih je kar 75 % bolnikov prejelo antibiotike, od tega 50 % brez jasne indikacije oz. dokaza okužbe (34). Racionalna uporaba antibiotikov je ustavila nekatere epidemije okužb, ki jih povzročajo večkratno odporne bakterije in zmanjšala pogostost njihovih izolatov (15). Možni načini omejevanja uporabe antibiotikov so: uvedba obrazcev za naročilo antibiotika, odobritev določenih antibiotikov s strani strokovnjaka za antibiotike, omejeno sporočanje antibiograma, avtomatsko prenehanje trajanja antibiotičnega zdravljenja in izobraževalni programi za zdravnike.

PROBLEM BOLNIŠNIČNIH OKUŽB NA ODDELKU ZA INTENZIVNO INTERNO MEDICINO (OIIM) SPLOŠNE BOLNIŠNICE CELJE

ZNAČILNOSTI ODDELKA ZA INTENZIVNO INTERNO MEDICINO (OIIM)

Na OIIM zdravimo vse bolnike neoperativnih strok, ki v bolnišnici potrebujejo intenzivno zdravljenje. Oddelek ima 11 postelj in pokriva področje s približno 200000 prebivalci. Večletno povprečje APACHE 2 je 13-15 točk in TISS 17-20 točk. V letu 1998 je bilo na OIIM 700 sprejemov, s povprečno ležalno dobo 4,27 dni in smrtnostjo 18,1 %. Umetno smo predihavali 19,4 % bolnikov. Invaziven hemodinamski nadzor (Swan-Ganzov kateter in/ali arterijska linija) je imelo 20,4 % bolnikov. Osrednji venski kateter smo vstavili 83,5 % bolnikov in urinski kateter 65,8 % bolnikov. Navedene podatke v primerjavi z letom 1994 prikazuje tabela 4.

Tabela 4. Primerjava števila sprejemov, ležalne dobe, smrtnosti, deleža umetno predihavanih in invazivno hemodinamsko nadzorovanih bolnikov na Oddelku za intenzivno interno medicino v letih 1994 in 1998

Leto	Število sprejemov	Ležalna doba (dnevi)	Smrtnost (%)	Umetno predihavanje (%)	Invazivne hemodinamske nadzorstvo (%)	Centralni venski kateter (%)	Urinski kateter (%)
1994	1000	4.0	18.0	14	17		
1998	700	4.27	18.1	19.4	20.4	83.5	65.8

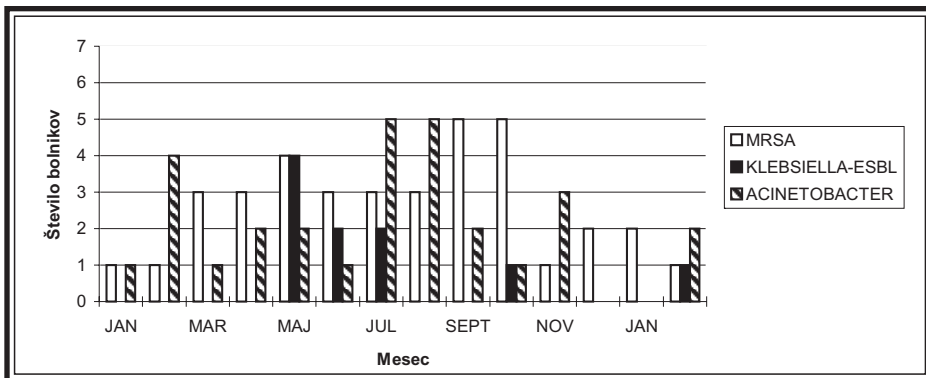
Od leta 1997 deluje koronarna enota v sklopu kardiološkega oddelka, zato se je na OIIM zmanjšalo število sprejemov in povečal delež umetno predihavanih ter invazivno hemodinamsko nadzorovanih bolnikov.

SPREMLJANJE BOLNIŠNIČNIH OKUŽB NA ODDELKU ZA INTENZIVNO INTERNO MEDICINO

V letu 1998 smo se na OIIM odločili za pričetek sistematičnega spremljanja bolnišničnih okužb. V sodelovanju z Oddelkom za mikrobiologijo Zavoda za zdravstveno varstvo Celje smo organizirali redne mesečne "mikrobiološke" sestanke. Na teh sestankih nam je mikrobiolog predstavil pregled izolatov v preteklem mesecu in občutljivost na antibiotike. Na temelju teh poročil smo

prilagajali izkustveno antibiotično zdravljenje bolnišničnih okužb. Spremljali smo zlasti okužbe, povzročene z večkratno odpornimi bakterijami. Število bolnikov z izoliranimi večkratno odpornimi bakterijami po posameznih mesecih v letu 1998 in prvih dveh mesecih leta 1999 prikazuje slika 1.

Slika 1. Število bolnikov z izoliranimi večkratno odpornimi bakterijami v letu 1998 in prvih dveh mesecih leta 1999 (Vir podatkov: Poročilo Oddelka za mikrobiologijo ZZV Celje)



MRSA= Proti meticilinu odporen *S. aureus*, *Klebsiella*-ESBL= *Klebsiella pneumoniae* z β -laktamazo razširjenega spektra, *Acinetobacter*= *Acinetobacter baumannii*

Iz teh podatkov sklepamo, da sta stalno prisotna MRSA in *Acinetobacter baumannii*. V maju pa je nastopila epidemija okužb povzročenih z bakterijo *Klebsiella pneumoniae* z β -laktamazo razširjenega spektra. Spremljali smo tudi poreklo bolnikov, in tako prepoznali oddelke z večjo pogostostjo večkratno odpornih bakterij.

V prihodnosti načrtujemo spremljanje bolnišničnih okužb s pomočjo računalniškega programa Svetovne zdravstvene organizacije, ki zaradi pomanjkanja osebja v praksi še ni zaživelo. Z uporabo tega programa bo mogoče dobiti podatke o pogostosti bolnišničnih okužb na splošno in v povezavi z invazivnimi postopki ter jih primerjati s podatki iz literature.

SPLOŠNI PREVENTIVNI UKREPI NA ODDELKU ZA INTENZIVNO INTERNO MEDICINO

OIIM je prostorsko urejen v skladu s priporočili delovne skupine Evropskega združenja za intenzivno medicino, kar omogoča izolacijo izbranih bolnikov v

enoposteljnih sobah in nudi ustrezne pogoje za izvajanje ostalih splošnih ukrepov (35).

Zaradi splošno znanega slabega sodelovanja pri higieni rok smo organizirali izobraževanje osebja oddelka. Razen tega vsakodnevno spodbujamo in nadziramo umivanje oziroma razkuževanje rok.

Pri bolnikih, premeščenih z oddelkov z večjo pogostostjo večkratno odpornih bakterij ali ponovno sprejetih nosilcev teh bakterij, izvajamo ukrepe kontaktne izolacije (po možnosti v enoposteljni sobi), dokler z nadzornimi kužninami ne izključimo kolonizacije. Kolonizacijo hospitaliziranih bolnikov spremljamo z nadzornimi kužninami v rednih časovnih presledkih.

Če pri bolniku dokažemo okužbo ali kolonizacijo z večkratno odpornimi bakterijami, izvajamo ukrepe kontaktne izolacije v skladu s priporočili komisije za preprečevanje bolnišničnih okužb v Splošni bolnišnici Celje.

V sklopu bolnišničnega programa za racionalno uporabo antibiotikov je tudi na OIIM ob predpisovanju antibiotika potrebno izpolniti poseben obrazec in se pri predpisovanju določenih antibiotikov posvetovati s predstojnikom oddelka ali infektologom. Ob izbruhu epidemije okužb s *Klebsiela pneumoniae* z beta laktamazo razširjenega spektra je na našo pobudo prišlo do zamenjave aminoglikozida prvega izbora (gentamicin smo zamenjali z netilmicinom).

ZAKLJUČEK

Zaradi različno izraženih dejavnikov tveganja za bolnišnično okužbo se različni intenzivni oddelki med seboj razlikujejo po pogostosti in vrsti bolnišničnih okužb. Primerjava med njimi je zato smiselna le ob upoštevanju vrste oddelka, teže bolezni in povezave z invazivnimi postopki. Aktivno spremljanje bolnišničnih okužb je ključni del vsakega programa za obvladovanje teh okužb. Na OIIM smo do sedaj spremljali predvsem problem okužb z večkratno odpornimi povzročitelji in ustrezno usmerjali preventivne ukrepe. Sistematično spremljanje vseh bolnišničnih okužb na našem oddelku načrtujemo v bližnji prihodnosti. Poznavanje izhodiščne pogostosti bolnišničnih okužb nam bo omogočilo primerjavo s podatki iz literature in nato usmerjene preventivne ukrepe.

Literatura:

1. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *J Infect Control* 1988; 16: 128.
2. Wenzel RP, Pfaller MA. Feasible and desirable targets for reducing the costs of hospital infections. *J Hosp Infect* 1991; 18 (suppl A): 94.
3. French GL, Cheng AFB. Measurement of the costs of hospital infections by prevalence surveys. *J Hosp Infect* 1991; 18 (suppl A): 65.
4. Smith RL, Meixler SM, Simberkoff MS. Excess mortality in critically ill patients with nosocomial bloodstream infections. *Chest* 1991; 100:164.
5. Davey P, Hernanz C, Lynch W et al. Human and non-financial costs of hospital-acquired infection. *J Hosp Infect* 1991; 18 (suppl A): 79.
6. Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *Am J Med* 1991; suppl 3B: 179s.
7. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1161.
8. Chandrasekar PH, Kruse JA, Mathews MF. Nosocomial infection among patients in different types of intensive care units at a city hospital. *Crit Care Med* 1986; 14(15): 508.
9. Pories SE, Gamelli RL, Mead PB et al. The epidemiologic features of nosocomial infections in patients with trauma. *Arch Surg* 1991; 126:97.
10. Emori TG, Culver DH, Horan TC et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): Description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 1991; 19: 19.
11. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 3B): 185s.
12. Brown RB, Hosmer D, Chen HC et al. A comparison of infections in different ICUs within the same hospital. *Crit Care Med* 1985;13 (6):472.
13. Aavitsland P, Stormark M, Lystad A. Hospital-acquired infections in Norway: A national prevalence survey in 1991. *Scand J Infect Dis* 1992; 24:477.
14. Dudek GL, Ortiz CR, LaForce FM. Prevention and control of nosocomial infection in intensive care unit. In: Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB eds. *Intensive care medicine*. Third edition. Boston, New York, Toronto, London: Little, Brown and Company 1996: 1105-11.
15. Dieckhaus KD, Cooper BW. Infection control concepts in critical care. *Crit Care Clinics* 1998;14:55-70.
16. Haley RW, Culver DH, White JW et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121:183-205.
17. Bauer TM, Ofner E, Just HM et al. An epidemiologic study assessing the relative importance of airborne and direct contact transmission of microorganisms in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect* 1990; 15 (4): 301.
18. du Moulin G. Minimizing the potential for nosocomial pneumonia: Architectural, engineering, and environmental considerations for the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8 (1):69
19. Shirani KZ, McManus AT, Vaughan GM et al. Effects of environment on infection in burn patients. *Arch Surg* 1986; 121:31.
20. Goldman DA, Durbin WA, Freeman J. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1981; 144 (5):449.

21. Huebner J, Frank U, Kappstein I. Influence of architectural design on nosocomial infections in intensive care units: A prospective 2 year analysis. *Intensive Care Med* 1989; 15:179.
22. Villarino ME, Stevens LE, Schable B. Risk factors for epidemic *Xanthomonas maltophilia* infection/colonization in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:201.
23. Goldman DA, Larson E. Hand washing and nosocomial infections. *N Engl J Med* 1992;327 (2):120.
24. Conly JM, Hill S, Ross J et al. Handwashing practises in an intensive care unit: The effects of an educational program and its relationship to infection rates. *Am J Infect Control* 1989; 17:330.
25. Simmons B, Bryant J, Neiman K et al. The role of handwashing in prevention of endemic intensive care unit infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11 (11):589.
26. Graham M. Frequency and duration of handwashing in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 1990;18:77.
27. Pettinger A, Nettleman MD. Epidemiology of isolation precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12:303.
28. Klein BS, Perloff WH, Maki GD. Reduction of nosocomial infections during pediatric intensive care by protective isolation. *N Engl J Med* 1989; 320:1714.
29. Beck-Sague CM, Jarvis WR, Brook JH et al. Epidemic bacteriemia due to *Acinetobacter baumannii* in five intensive care units. *Am J Epidemiol* 1990; 132 (4):723.
30. Villarino ME, Jarvis WR, O Hara C et al. Epidemic *Serratia marcescens* bacteriemia in a cardiac intensive care unit. *J Clin Microbiol* 1989;27 (11):2433.
31. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:625.
32. Craven DE, Connolly MG, Lichtenberg DA et al. Contamination of mechanical ventilators with tubing changes every 24 or 48 hours. *N Engl J Med* 1982;306:1505.
33. Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P et al. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with every 48 hours versus no change. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:738.
34. Maki DG: Nosocomial infection in the intensive care unit. In: Parrillo JE, Bone RC eds. *Critical care medicine: Principles of diagnosis and management*. Saint Louis: CV Mosby 1995.
35. ESCIM Task Force. Minimal requirements for intensive care departments. *Intensive Care Med* 1997; 23:226-32.

**PROBLEM BAKTERIJSKIH
BOLNIŠNIČNIH OKUŽB IN
SPREMEMBA BAKTERIJSKE
FLORE V MULTIDISCIPLINARNI
ENOTI ZA INTENZIVNO
TERAPIJO OTROKA**

Metka DERGANČ, Štefan GROSEK, Marija GUBINA

PROBLEM BAKTERIJSKIH BOLNIŠNIČNIH OKUŽB IN SPREMEMBA BAKTERIJSKE FLORE V MULTIDISCIPLINARNI ENOTI ZA INTENZIVNO TERAPIJO OTROKA

Metka DERGANČ, Štefan GROSEK, Marija GUBINA

IZVLEČEK

V prispevku prikazujemo spremembe v pogostosti, smrtnosti in povzročiteljih sepe v zadnjih petnajstih letih pri novorojenčkih, zdravljenih v multidisciplinarni enoti za intenzivno terapijo (EIT) novorojenčka in otroka v Kliničnem centru v Ljubljani. Novorojenčki so bili namreč v tem času najštevilnejši bolniki, pogostost sepe pa dva do trikrat večja kot pri večjih otrocih. Ugotavljamo zmanjšanje števila gramnegativnih bakterij od 60% do 20% vseh bakterij osamljenih iz hemokultur. Hkrati s tem smo videli padec smrtnosti od 56 na manj kot 10%. V istem času pa je poraslo število glede koagulaze negativnih stafilokokov (KNS) do 60% vseh bakterij osamljenih iz hemokultur. Prikazujemo odprta vprašanja pri diagnostiki KNS sepe ter zdravljenje in preprečevanje.

Ključne besede: Sepsa, pogostost, smrtnost, intezivna terapija, gramnegativne bakterije, glede koagulaze negativni stafilokoki (KNS).

ABSTRACT

The changes in sepsis rate, mortality and causative microorganisms in newborns treated in the multidisciplinary neonatal and paediatric ICU, University Medical Centre Ljubljana in the last 15 years are described. The newborns have namely represented the largest group of patients and sepsis rate was two-three times that of older children. A decrease in the number of Gram negative bacteria from 60 to 20% of all blood culture isolates was noted. Parallel to this a decrease in mortality rate from 56 to under 10% was seen. At the same time the number of coagulase negative staphylococci (C-NS) increased up to 60% of all isolates. Open questions in the diagnostics, treatment and prevention of C-NS sepsis are presented.

Key words: sepsis, incidence, mortality, intensive care, Gram negative bacteria, coagulase negative staphylococci (C-NS).

UVOD

Huda okužba, predvsem sepsa, je še vedno najpomembnejši vzrok obolevnosti in smrtnosti v enotah za intenzivno terapijo (EIT) novorojenčkov in otrok. Bolnišnične okužbe tudi pomembno podaljšujejo trajanje hospitalizacije v EIT (1), in tako povečujejo stroške hospitalizacije.

Ocenjujejo, da se huda okužba razvije pri 6-30% novorojenčkov hospitaliziranih v EIT (2), v kirurških enotah celo v 13-50%. (3). Pogostost sepse je različna od enote do enote, glede na gestacijsko starost populacije, teže bolezni in povzročitelje (4). Tako nedavne študije v ZDA navajajo, da je pogostost sepse pri nedonošenčkih z nizko porodno težo od 1,9 % (zgodnja sepsa) do 25% (kasna sepsa)(5,6). V avstralskih EIT poročajo o 3,5% pogostosti sepse (7), v Izraelu pa o 17% pogostosti sepse (8). V prikazu za leti 1995 in 96 so v neonatalnih enotah intenzivne nege in terapije v Mariboru ugotovili 4,3% pogostost sepse (9).

Smrtnost je pri neonatalni sepsi nihala med 9-37% (10): najnižja - 9% je bila pri glede koagulaze negativnih stafilokoknih (KNS) sepsah, višja pa je bila pri sepsah zaradi gramnegativnih mikroorganizmov in streptokoknih skupine B (do 45%).

V EIT otrok je bila pogostost sepse do 24% (11). V nedavni francoski multicentrični študiji (12) je bila pogostost sepse v multidisciplinarnih EIT novorojenčkov in otrok 3%, smrtnost pa 40%. V študiji novorojenčkov in otrok v naši EIT, opravljeni s pomočjo WHOCARE programa, v katerem se upošteva poleg mikrobiološko dokazane sepse tudi klinična sepsa, smo leta 1996 ugotovili 8,1% pogostost sepse, 7,7% pogostost pljučnice in 4% pogostost okužbe sečil (13).

Novorojenčki so zaradi nezrelega imunskega sistema bolj do vzneti za okužbo kot drugi bolniki v EIT otroka. V EIT kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo je bila pogostost bakteriemije dva do trikrat večja pri novorojenčkih kot pri otrocih (14).

Ker so novorojenčki predstavljali najbolj številno skupino med našimi bolniki (več kot polovico vseh bolnikov), se bomo v prispevku omejili na sepsa novorojenčkov - na prikaz sprememb v povzročiteljih, smrtnosti in probleme z diagnostiko klinično pomembne bakteriemije v letih med 1985 in 1998.

POGOSTOST IN SMRTNOST NEONATALNE SEPSE V NAŠI EIT MED 1985 IN 1998

Odstotek novorojenčkov s sepsa, odkrito ob sprejemu in med hospitalizacijo (po 48 urah po sprejemu) je prikazan v tabeli 1. Mediana pogostost sepse je bila 16,5%, povprečno 35% novorojenčkov je bilo septičnih ob sprejemu, 65% pa je dobilo bolnišnično sepsa.

Spremembe v smrtnosti zaradi sepse so prikazane v tabeli 2. Mediana smrtnost je bila 20 %.

SPREMEMBE POVZROČITELJEV NEONATALNE SEPSE MED 1985 IN 1998

Med leti 1985 in 1998 je odstotek gramnegativnih bakterij, osamljenih iz hemokultur, padel od 60% na 23 % vseh izoliranih mikroorganizmov (Tabela 3). Padcu odstotka gramnegativnih bakterij, izoliranih iz vseh hemokultur, je v veliki meri sledil tudi padec smrtnosti zaradi sepse (15) (Tabela 4). Poleg spremembe v razmerju med gramnegativnimi in grampozitivnimi organizmi je prišlo tudi do spremembe med samimi mikroorganizmi: močno se je zmanjšalo število bakterij *Pseudomonas aeruginosa*, manj pa bakterije *E.coli* in *Klebsiella sp.*, medtem ko je bilo število bakterij *Enterobacter sp.* razen enega leta, ves čas nizko (Tabela 1).

Število po letih	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98
Osamljene bakterije																
<i>P.aeruginosa</i>	10	7	1	1	3	0	4	0	0	1	1	2	0	0	0	0
<i>Klebsiella sp.</i>	11	6	8	2	3	4	2	4	9	5	5	2	2	1	4	1
<i>Enterobacter sp.</i>	0	0	1	0	3	1	1	10	0	3	0	1	1	1	1	0
<i>E.coli</i>	0	0	1	0	3	1	1	10	0	3	0	1	1	1	0	1

Tabela 1. Najpogostejše gramnegative bakterije osamljene iz hemokultur, EIT, 1983-98

Po drugi strani je prišlo do velikega porasta KNS (do 60% vseh izoliranih bakterij) (Tabela 5), števila bakterij *S. aureus* se je zmanjšalo, število streptokov skupine B je ves čas majhno, občasno je nekaj več enterokokov (Tabela 2). Vse bakterije *S. aureus* so bile občutljive na meticilin.

Število po letih	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98
Osamljenebakterije																
<i>S.epidermidis</i>	8	3	8	5	9	30	28	19	31	19	22	19	7	8	10	7
<i>S.aureus</i>	14	4	1	0	0	0	1	2	2	3	3	4	0	0	1	0
<i>S.agalactiae</i>	2	1	3	1	1	0	0	2	1	0	1	3	1	0	1	2
<i>Enterococcus sp</i>	2	1	3	1	1	0	0	2	1	0	1	3	1	0	1	0

Tabela 2. Najpogostejše grampozitivne bakterije osamljene iz hemokultur novorojenčkov, EIT, 1983-98.

Med bakterijami, osamljenimi znotraj 48 ur po sprejemu, so v letih 1985-88 prevladovali gramnegativne bakterije in streptokoki skupine B, kasneje pa so tudi znotraj 48 ur po sprejemu prevladovali KNS. Med povzročitelji hospitalnih seps so ves čas prevladovali KNS. Med vrstami KNS je prevladoval *S.epidermidis* (79-88%), ostalo so predstavljali druge vrste KNS (*S. haemolyticus*, *S. cohnii*, *S.warneri* itn.)(16). Pri klinično signifikantnih KNS bakteriemijah je bil v 80% izoliran *S. epidermidis*, pri klinično nesignifikantnih bakteriemijah pa druge vrste KNS. Izolirani sevi KNS so bili rezistentni na meticilin v 67-80%, gentamicin v 65-79%, kloramfenikol v 24-67%, rifampicin 4-26%. Do sedaj smo našli le tri seve KNS, odporne proti vankomicinu, nobenega proti teikoplaninu.

PROBLEMI V DIAGNOSTIKI KLINIČNO POMEMBNE BAKTERIEMIJE Z GLEDE KOAGULAZE NEGATIVNIMI STAFILOKOKI

Zaradi blagih in neznačilnih kliničnih in laboratorijskih znakov je pogosto težko razlikovati med klinično pomembnimi in nepomembnimi bakteriemijami. Z upoštevanjem kliničnih znakov, ki jih je pri KNS opisala Schmidt (17) in laboratorijskih znakov (število levkocitov in diferencialna krvna slika, % paličastih, razmerje nezrelih in vseh nevtrofilnih levkocitov in večkratno določanje CRP) smo našli, da je pomembnih 67% vseh bakteriemij s KNS. Nekateri novi kazalci okužbe elastazni-alfa 1 proteinazni inhibitor in interlevkin-6 so sicer občutljivejši od prejšnjih, vendar so pri KNS okužbi dali nasprotujoče si rezultate (18-21).

Določanje sposobnosti adherence KNS je obetalo, da bo klinično uporabna metoda za razlikovanje med klinično pomembno in nepomembno bakteriemijo: adherentni sevi naj bi bili bolj patogeni in rezistentni na antibiotike in naj bi se pojavljali kasneje med hospitalizacijo. V študiji v naši

EIT, ki je zajela 61 epizod KNS bakteriemij, nismo našli značilnih razlik med adherentnimi in neadherentnimi sevi, našli smo le trend k večji odpornosti proti antibiotikom pri adherentnih sevih (22).

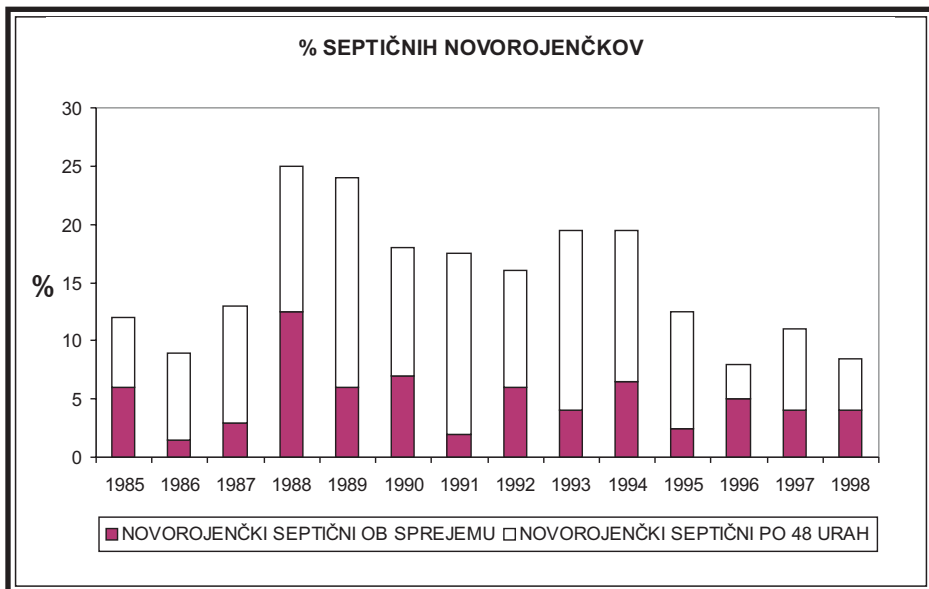
Kljub nizkemu odstotku odpornosti KNS in vitro proti prvi generaciji cefalosporinov in amoksicilinu-klavulanski kislini, terapija s temi antibiotiki ni dala dobrih rezultatov, morda zaradi fenomena tolerance. V zdravljenju klinično pomembnih bakteriemij zato uporabljamo samo glikopeptidna antibiotika vankomicin in teikoplanin.

PREPREČEVANJE OKUŽB Z GLEDE KOAGULAZE NEGATIVNIMI STAFILOKOKI V ENOTI INTENZIVNE TERAPIJE

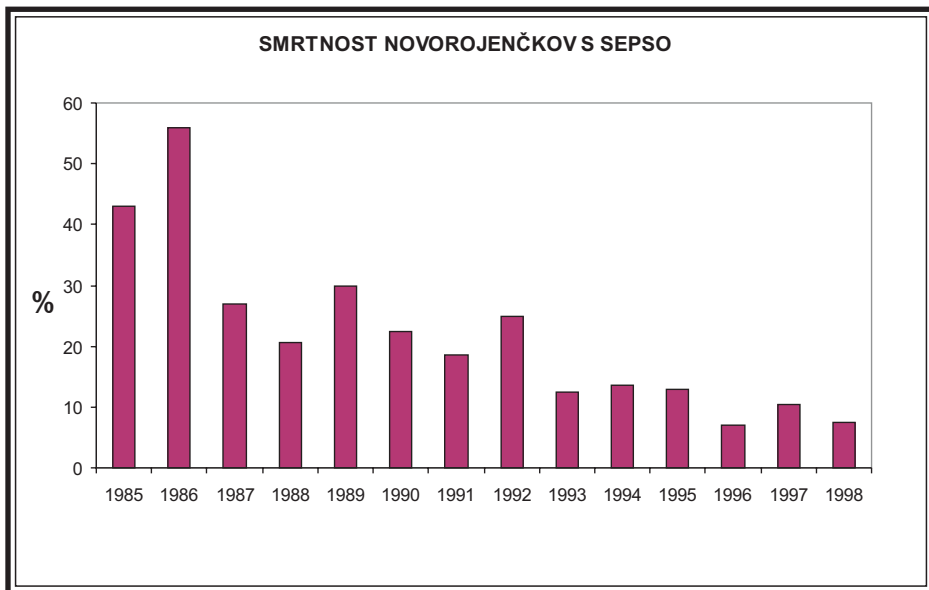
V preprečevanju okužb z glede koagulaze negativnimi stafilocoki v EIT so najpomembnejši umivanje in razkuževanje rok, izogibanje prenatrpanosti in skrbna nega osrednjih venskih katetrov. Dodajanje vankomicina parenteralnim raztopinam je dalo nasprotujoče si rezultate (23,24). Ker je nevarnost razvoja proti vankomicinu odpornih sevov velika, v naši enoti te metode ne uporabljamo.

ZAKLJUČEK

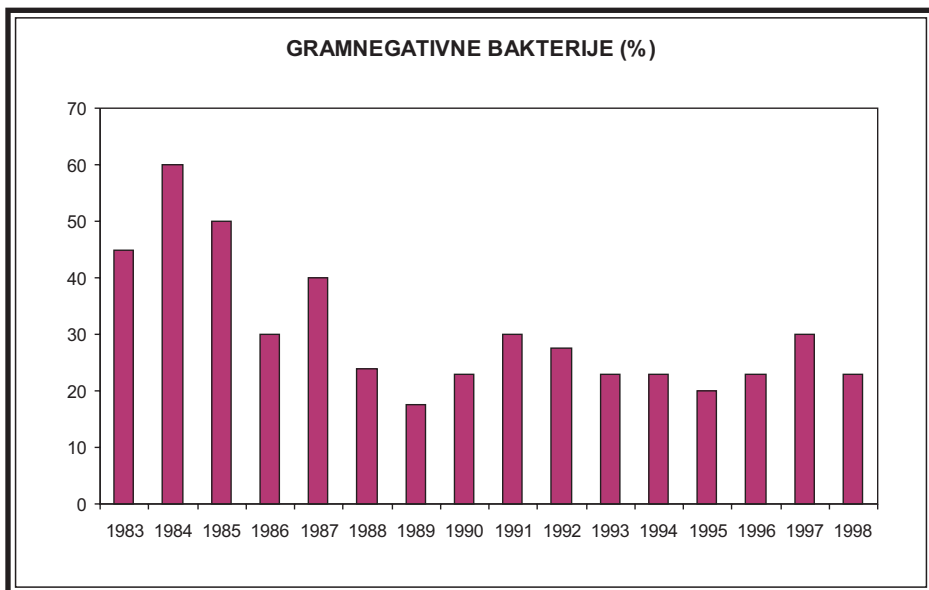
KNS so najpogostejši povzročitelji bolnišnične sepse novorojenčka, vendar je klinično pomembnost izolacije KNS iz krvi novorojenčka včasih težko oceniti. Gram negativne bakterije, ki predstavljajo okrog 20% mikroorganizmov, osamljenih iz krvi, so najpomembnejši povzročitelji smrti predvsem pri novorojenčkih s kirurško boleznijo in pri najbolj hudo bolnih nedonošenčkih. Proti meticilinu odporni stafilokok aureus (MRSA) se pri novorojenčkih v naši EIT še ne pojavlja, pri večjih otrocih pa že občasno.



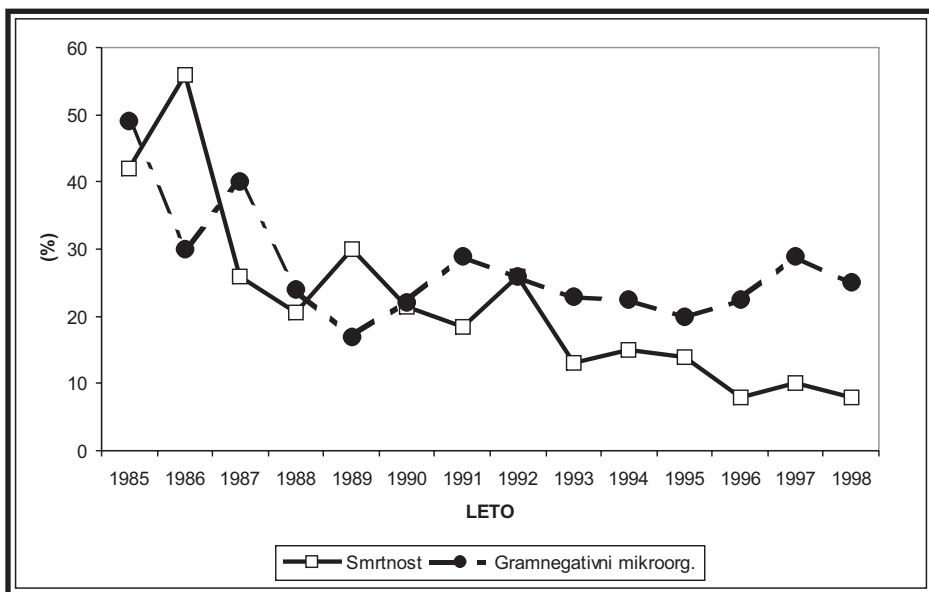
Graf 1. Odstotek septičnih novorojenčkov ob sprejemu po 48 urah, po letih



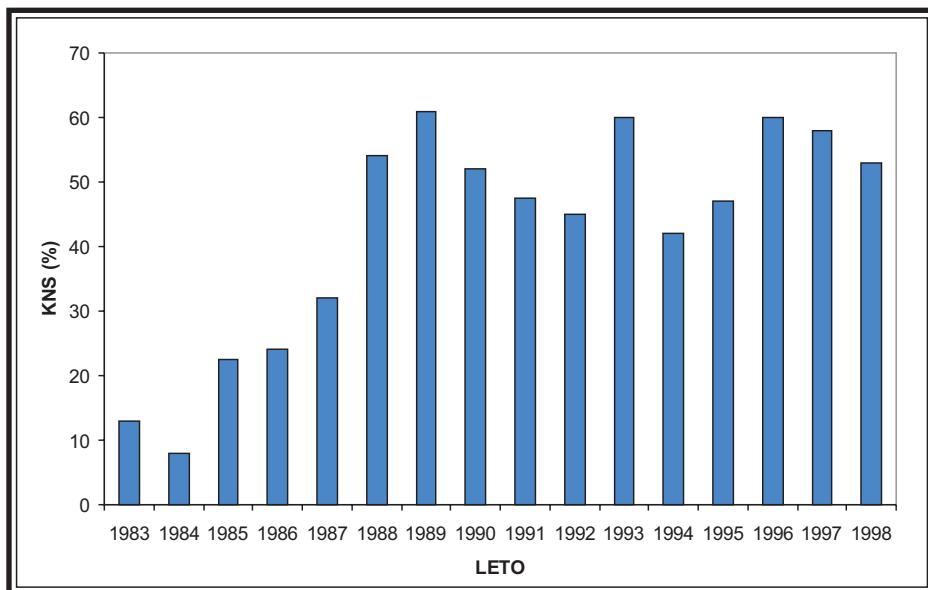
Graf 2. Odstotek novorojenčkov, ki so umrli s sepsa, po letih



Graf 3. Odstotek gramnegativnih bakterij od vseh bakterij, osamljenih iz krvi



Graf 4. Smrtnost pri novorojenčkih s sepsa v primerjavi z % gramnegativnih bakterij



Graf 5. % glede koagulaze negativnih stafilokokov od vseh bakterij osamljenih iz krvi

Literatura:

1. Grosek Š, Moder B, Petreska M, Primožič J, Derganc M, Dragaš AZ, Lužnik Bufon T, Škerl M. Our experience with WHOCARE computer software propo Gramume for surveillance of nosocomial infections in neonatal and paediatric intensive care unit. In: Grosek Š, Dragaš AZ eds. The IFIC workshop on hospital hygiene and infection control in intensive care units. Ljubljana: University Medical Centre, 1998:75-83.
2. Gaynes RP, Martone WJ, Culver DH et al. Comparison of rates of nosocomial infections in neonatal intensive care units in the United States. *Am J Med* 1991; 91:192-205.
3. Leonard EM, Van Saene HFK, Shears P, Walker J, Paul KH. Pathogenesis of colonization and infection in a neonatal surgical unit. *Crit Care Med* 1990; 18:264-71.
4. Fowlie PW, Gould CR, Parry GJ, Phillips G, Tarnow-Mordi WO. CRIB (clinical risk index for babies) in relation to nosocomial bacteraemia in very low-birth weight or preterm infants. *Arch Dis Child* 1996; 75:F49-52.
5. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 72-80.
6. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 63-71.
7. Sanghvi KP, Tudehope DI. Neonatal bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit: a 5 year analysis. *J Paediatr Child Health* 1996; 32:333-8.
8. Leibovitz E, Flidel-Rimon O, Juster-Reicher A, Amitay M, Miskin A, Barak Y, Mogilner B. Sepsis at a neonatal intensive care unit: a four year retrospective study (1989-1992). *Isr J Med Sci* 1997; 33: 734-8.
9. Burja S, Treiber M, Dovnik I, Žic L. Bakterijska sepsa novorojenčka. Dvoletna analiza primerov v neonatalnih enotah za intenzivno nego in zdravljenje v Mariboru. *Slov Pediatr* 1998; 5: Suppl 1:157-63.
10. Isaacs D, Barfield CP, Grimwood K, McPhee AJ, Minutillo C, Tudehope DI. Systemic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. Australian Study Group for Neonatal Infections. *Med J Aust* 1995; 162:198-201.
11. Pollock E, Ford-Jones EL, Corey M, et al. Use of the pediatric risk of mortality score to predict nosocomial infection in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1991; 19:160-65.
12. Martinot A, Leclerc F, Diependaele JF, Hue V, Fourier C, Deschildre A. Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology and outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13:277-81.
13. Grosek Š, Moder B, Petreska M et al. Bolnišnične okužbe pri otrocih v enoti za intenzivno zdravljenje. In: Dolinšek M, Gubina M eds. Bolnišnična higiena. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1998:80-83.
14. Derganc M, Grosek Š, Moder B, Gubina M. Bacterial problems in the multidisciplinary neonatal and paediatric ICU. In: Grosek Š, Dragaš AZ eds. The IFIC workshop on hospital hygiene and infection control in intensive care units. Ljubljana: University Medical Centre, 1998:84-91.
15. Derganc M, Grosek Š, Moder B, Gubina M. The correlation between causative microorganisms and neonatal mortality due to sepsis in the multidisciplinary ICU. *Intens Care Med* 1998; 24: Suppl-1,180.

16. Derganc M, Gubina M, Dragaš AZ, Muller-Premru M, Moder B, Grosek Š. Coagulase negative staphylococci in the multidisciplinary Paediatric ICU. In: Derganc M, Vidmar I. eds. First Alps-Adria Symposium on intensive care of children. Abstracts. Ljubljana, FORA, 1995, 35-7.
17. Schmidt BK, Kirpalani HM, Corey M, Low DE, Philip AG, Ford-Jones EL. Coagulase-negative staphylococci as true pathogens in newborn infants: a cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:1026-3118.
18. Kite P, Todd NJ, MacKay P, Millar MR. Plasma neutrophil elastase α -1-proteinase inhibitor levels in premature neonates with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *J Pediatr* 1990; 117:630-1
19. Grosek Š. Elastaza-A1 proteinazni inhibitorski kompleks u ranoj dijagnostici teških infekcija kritično bolesne novorođenčadi. Magistrsko delo. Zagreb, 1998.
20. Buck C, Bundschu J, Galatti H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: Sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93:54-8.
21. Tomšič-Matić M. Interleukin-6 in topni receptorji za interleukin -2 v diagnostiki sepse hudo bolnega novorojenčka. Magistrsko delo. Ljubljana, 1998.
22. Derganc M, Gubina M, Dragaš AZ, Premru-Müller M, Moder B, Lazar I. The clinical significance of testing for adherence in coagulase-negative staphylococci. *Pediatr Res* 1994; 36:63A.
23. Cooke RWI, Nycyk JA, Okuonghuae H, Shah V, Damjanovic V, Hart CA. Low-dose vancomycin prophylaxis reduces coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in very low birthweight infants. *J Hosp Infect* 1997; 3: 297-303.
24. Rackoff WR, Weiman M, Jakobowski D, et al. A randomized, controlled trial of the efficacy of a heparin and vancomycin solution in preventing central venous catheter infections in children. *J Pediatr* 1995; 127:147-50.

IZOLACIJA BOLNIKOV Z NALEZLJIVIMI BOLEZNIMI

Tatjana LUŽNIK BUFON

IZOLACIJA BOLNIKOV Z NALEZLJIVIMI BOLEZNIMI

Tatjana LUŽNIK BUFON

IZVLEČEK

Higiena rok je najpomembnejši ukrep preprečevanja prenosa bolnišničnih okužb. Zadnja navodila Centra za nadzor bolezni (CDC) o izolaciji so bila izdana 1994 in opredeljujejo dve vrsti izolacijskih ukrepov. Standardni ukrepi zajemajo ključna načela splošnih previdnostnih ukrepov in ukrepov, ki preprečujejo prenos s telesnimi tekočinami. Bistvo splošnih previdnostnih ukrepov je zaščita zdravstvenega delavca (ZD), ki je izpostavljen možnosti okužbe s krvjo in telesnimi tekočinami, medtem ko ukrepi, ki preprečujejo stik s telesnimi tekočinami in tkivi, zmanjšajo navzkrižni prenos mikroorganizmov med bolniki prek rok osebja (zaščita ZD pred bolnikovimi mikroorganizmi). Ti ukrepi se nanašajo na stik z vsakim bolnikom ne glede na diagnozo. Druga vrsta ukrepov velja za bolnike s sumom na kužno bolezen ali okužbo z epidemiološko pomembnimi mikroorganizmi (glede na način prenosa). V to skupino sodijo tri vrste izolacij: ukrepi aerogene, kapljične in kontaktne izolacije, ki so lahko med sabo kombinirani, kadar gre za več načinov prenosa okužb in dodani standardnim ukrepom. Že CDC ugotavlja, da navodila ne zadostijo vsaki bolnišnici in jih lahko vsaka ustanova prilagodi svojim potrebam. Oblikuje svoj lastni sistem izolacij, upoštevajoč dejavnike tveganja, pozitivne in negativne posledice preventivnih ukrepov za bolnika in bolnišnico.

Ključne besede: bolnik, preventivni ukrepi, izolacija

ABSTRACT

Hand hygiene is the most important method for preventing nosocomial transmission of infection. Last isolation guidelines from Centre for Disease Control and Prevention (CDC) were published in 1994 and contains two tiers of precautions. The first is called standard precautions and combines the major features of universal precautions and body substance isolation. The primary purpose of universal precautions is to reduce the exposure of health

care worker (HCW) to bloodborne pathogens, whereas the primary intent of body substance isolation is to reduce cross-transmission of microorganisms between patients by transient carriage on the hand of personell (protection of the HCW from the patient's microorganisms). These precautions apply to all patients regardless of diagnosis or known infection status. The second tier of precautions is for patients with documented or suspected transmissible or epidemiologically significant pathogens (transmission based isolation). They are of three types: airborne, droplet and contact precautions and may be combined for diseases with multiple routes of transmission, and each type is used in addition to standard precautions. CDC recognised that no guidelines adequately addresses each hospital's needs and each institution may modify them as needed to fit their needs and may designe its own system of isolation having in mind risk factors, positive and negative consequences of preventive measures for patient and for hospital.

Key words: patient, preventive measures, isolation

UVOD

Poročila o osamitvi bolnikov z nalezljivo boleznijo segajo že v biblijske čase (izolacija gobavih bolnikov), v 20. stoletju pa se je izolacijska doktrina postopno izpopolnjevala. Osnovne zaščitne ukrepe pri bolnikih z nalezljivimi boleznimi (uporaba rokavic, mask, ...) je objavilo ameriško bolnišnično združenje v priložniku »Nadzor okužb v bolnišnici« 1968. leta. Center za kontrolo bolezni (CDC) v Atlanti je izdal zadnja navodila o izolaciji leta 1994 in služijo bolnišnicam za osnovo oblikovanja navodil, ki so prilagojena dejavnikom okolja, tveganja, upoštevajo pozitivne in negativne elemente predpisanih ukrepov za bolnika in nivo posamezne bolnišnice (1).

Upoštevanje standardnih ukrepov pri vsakem bolniku ne glede na diagnozo, ki združujejo splošne previdnostne ukrepe in ukrepe, ki preprečujejo prenos okužbe s krvjo in telesnimi tekočinami, ščitijo bolnike pred navzkrižno okužbo in zdravstvene delave (ZD), da se ne bi okužili ali okužbe prenesli na drugega bolnika. Ukrepi aerogene, kapljične in kontaktne izolacije upoštevajo način prenosa mikroorganizmov in so vezani na diagnozo oz. klinične sindrome bolezni ter epidemiološko pomembne povzročitelje okužb.

TVEGANJE PRENOSA OKUŽBE

Dejavniki tveganja za okužbo, tako s strani bolnika kot izvora okužbe ali bodočega gostitelja kot s strani določenih lastnosti mikroorganizma ter okolja, narekujejo zdravstvenemu osebju fleksibilnost pri določanju in izvajanju zaščitnih ukrepov. Tveganje za prenos okužbe je pri bolniku kot izvoru okužbe nizko npr. pri bolniku z drisko, kadar ta zadrži blato, ima osvojene higijenske navade, za razliko od tistega, ki blata ne zadrži ali je v plenicah, kjer je tveganje veliko. Tveganje za dovzetnost okužbe je veliko pri bolnikih v enotah intenzivne terapije (EIT), ki imajo motnje obrambe, so izpostavljeni številnim invazivnim posegom in odvisni od zdravstvene nege, za razliko od bolnikov, ki intenzivne nege in terapije ne potrebujejo, in so sposobni kontrole izločanja telesnih izločkov, vzdrževanja osebne higiene, nimajo resne osnovne bolezni, niso prejeli antibiotikov, niso zelo stari ali novorojenci, imajo nepoškodovano kožo, ki je pomemben obrambni dejavnik. Ogroženost bolnika je odvisna tudi od mikroorganizma – tveganje za prenos okužbe po izpostavljenosti je večje kot obratno, če je prisoten velik inokulum, visoka virulenca, sposobnost preživetja mikroorganizma v okolici, sposobnost kolonizacije, prenos okužbe s stikom, zrakom, itd. (1,2,3,4).

Vloge okolja ni mogoče zanemariti. Tveganje za okužbo je majhno, če upoštevamo normative namestitve bolnika, zagotavljamo ustrezno razdaljo med bolniškimi posteljami, izvajamo predpisano čiščenje in pripravo pripomočkov, čiščenje prostorov. Ali je tveganje za prenos okužbe z bolnika na bolnika majhno ali veliko, je odvisno tudi od kadrovskih normativov, znanja in discipline osebja, kako v praksi izvaja predpisane higienske ukrepe in ukrepe preprečevanja prenosa okužb.

STANDARDNI UKREPI

Standardne ukrepe uporabljamo za zdravstveno nego in delo z vsakim bolnikom. Preprečujejo prenos okužbe med bolniki in osebjem. Nanašajo se na kri, telesne tekočine, izločke in iztrebke razen potu, če ne vsebuje primesi krvi, na poškodovano kožo in sluznice. Izvajanje standardnih ukrepov je osnova za uspešen nadzor okužb in jih CDC poleg izobraževanja in nadzora izvajanja predpiše za vse bolnišnice.

- **Higiena rok:** umivanje, razkuževanje z alkoholom (na oddelkih z visokim tveganjem za prenos okužbe, ob stiku z bolnikom z motnjo imunske obrambe, ob epidemiji, po odstranitvi rokavic, če nimamo ustreznega okolja za neoporečno umivanje, če bi s prepogostim umivanjem poškodovali kožo rok). ZD lahko zmanjša pogostost umivanja ali razkuževanja rok z izogibanjem nepotrebnih stikov z bolnikom in njegovo neposredno okolico, kar je povezano z dobro organizacijo zdravstvene nege in drugih aktivnosti (5, 6).
- **Zaščitne rokavice** ob stiku s kužninami, s krvjo, telesnimi tekočinami, izločki in iztrebki, s sluznicami, z rano, s kontaminiranimi pripomočki, in kadar ima ZD poškodbe na koži rok. Uporaba rokavic je namenska, ne pa nadomestilo za higieno rok, saj so nekatere študije opozorile na neustrezno in prekomerno uporabo rokavic (4,6,7,8). Nadenemo jih tik pred posegom in zamenjamo med aktivnostmi in postopki pri istem bolniku po stiku z materialom, ki vsebuje visoko koncentracijo mikroorganizmov. Rokavice odložimo takoj po opravljenem postopku, da se ne bi dotikali čistih površin v okolici bolnika. Priporočila govorijo npr. o uporabi rokavic pri menjavi plenice pri otroku, vendar jih ne uporabljamo, če postopek izvedemo tako, da rok ne kontaminiramo z iztrebki in sečem (4,5).
- **Masko, zaščitno za oči ali ščitnik za obraz** uporabljamo, če obstaja nevarnost tvorbe aerosola krvi ali razpršitve telesnih tekočin kot pri

invazivnih posegih v operacijski dvorani, v porodni sobi, na urgenci, v zobozdravstveni ambulanti in podobno (1,2,3,6).

- *Zaščitni predpasnik ali halja* ščiti pred umazanjem ali omočenjem obleke s krvjo, telesnimi tekočinami, izločki in iztrebki. Uporabljamo jo pri posegu, kjer to pričakujemo.
- *Uporabljene pripomočke in inštrumente varno odlagamo*, da preprečimo izpostavljenost kože, sluznic, obleke in okolja kužninam. Bolniki na enotah za intenzivno terapijo in na visoko rizičnih oddelkih naj imajo svoje pripomočke za nego npr. termometer, merilec tlaka, itd. Pripomočke in inštrumente, ki so za ponovno uporabo, po neposrednem stiku z bolnikom ali, če so vidno umazani, čistimo in/ali dekontaminiramo.
- Vsaka bolnišnica ima svojo doktrino *čiščenja in razkuževanja površin in opreme*.
- Rokovanje, transport in pranje *perila*, ki je umazano s krvjo, telesnimi tekočinami, izločki in iztrebki naj poteka tako, da preprečimo izpostavljenost kože in sluznic, kontaminacijo obleke, okolice in drugega bolnika.
- *Oprema za oživljanje in nadihavanje* naj bo prisotna v prostorih, kjer pričakujemo njeno uporabo, da preprečimo nadihavanje usta na usta.
- Uporabljene *igle in ostre predmete* odvržemo v zbiralnike za ostre predmete in uporabljamo kirurško tehniko nedotikanja, da se izognemo poškodbi z ostrim predmetom.
- *Poškodovano kožo rok ZD* zaščitimo z neprepustnim obličem.
- Ne *pipetiramo* z usti, ampak mehanično. V laboratorijih uporabljamo "biološko varne zaslone" (digestorij) za postopke z verjetnostjo tvorbe aerosola (4,5,6).
- Bolnika z akutno okužbo *namestimo* v enoposteljno sobo, če s krvjo, telesnimi tekočinami, izločki in iztrebki povzročita vidno onesnaženje okolice ali nima osvojenih osnovnih higienskih navad, kot npr. pokretni bolniki z inkontinenco blata, če jim ne moremo namestiti plenice ali bolniki z rano, ki izceja in ne more biti pokrita (4).

IZOLACIJSKI UKREPI, VEZANI NA NAČIN PRENOSA OKUŽB

Kužnost tuberkuloze ocenjujejo od najnižje do najvišje stopnje. Aerogeni prenos v izmečku pozitivne tuberkuloze predstavlja pri odraslem bolniku veliko tveganje za okužbo, medtem ko je pri otroku kaverno oblika redka, otroci malo kašljajo in je tveganje za prenos bistveno manjše (5,8). Nekateri avtorji torej zagovarjajo, da je otrok s tuberkulozo redko kužen in zadostujejo ukrepi kapljicne izolacije (4,9). Podobno razmišljamo pri okužbi z varicella-zoster virusom (VZV) pri bolniku z noricami ali generaliziranim zostrom, ki pomeni bistveno večje sproščanje virusa iz vezikul v zrak kot pri pasavcu, kjer je večja možnost kontaktnega kot aerogenega širjenja okužbe. Zato bomo pri takem bolniku bolj upoštevali ukrepe za preprečevanje širjenja okužb s stikom. Kadar pa se okužba pojavi na oddelku za bolnike z imunsko pomankljivostjo, pri katerih bi lahko okužba z VZV potekala v zelo hudi obliki, bomo že ob najmanjši možnosti prenosa prek zraka uvedli najstrožje ukrepe preprečevanja aerogenega prenosa.

AEROGENA IZOLACIJA pomeni namreč poleg standardnih ukrepov:

- enoposteljno sobo s sanitarijami s podtlakom, z vsaj 6-9 menjav zraka na uro ali najmanj prezračevanje skozi okno, nameščeno stran od vhoda na oddelek ali v bolnišnico. Optimalna je namestitvev HEPA filtra (high efficiency particular air filtration);
- izolacijske sobe naj ne bodo na oddelkih, kjer se zdravijo bolniki z motnjo imunske obrambe. Zaprta vrata preprečijo prenos okužbe z gibanjem zraka v druge prostore (9);
- kadar ni mogoče zagotoviti optimalnega prezračevanja, si ob vstopu v sobo bolnika s sumom ali potrjeno pljučno, laringealno tuberkulozo ali tuberkulozo drugih organov z obilnim izcejanjem, nadenemo specialno partikularno masko z visoko filtrirno sposobnostjo (1,9);
- bolnike z ošpicami ali noricami lahko kohortno izoliramo. K njim naj vstopa samo imuni ZD. Dovzetni ZD naj z masko vstopa le, če je neobhodno potrebno. Nekateri avtorji ocenjujejo, da ni potrebna partikularna maska, ker kirurška maska nameščena tesno ob obrazu, nad nosom in pod brado zadostno ščiti pred vdihavanjem mikroorganizmov (1,4).

KDAJ UVEDEMO AEROGENO IZOLACIJO?

1. Pri kliničnih sindromih
 - vezikulozni izpuščaj (sum na norice, zoster);
 - makulozni ali makulopapulozni izpuščaj s kataralno simptomatiko ali Koplikom (sum na ošpice);
 - hemoragični izpuščaj, vročina, pljučnica pri osebi, ki se je zadrževala v endemskem področju za hemoragično vročico;
 - kašelj, vročina, rentgenski infiltrat v zgornjem pljučnem lobusu pri HIV negativnem bolniku;
 - kašelj, vročina, rentgenski infiltrat pri HIV pozitivnem bolniku.

2. Pri okužbah z dokazano etiologijo ali potrjeno klinično diagnozo
 - infektivna tuberkuloza (TBC) s prisotnostjo acidorezistentnih bacilov v mikroskopskem pregledu sputuma ali izcedka, klinična in rentgenska diagnoza;
 - ošpice in pri neimuni osebi po stiku z ošpicami od 5. dne po prvem do 21. dne po zadnjem stiku (ne glede na postekspozicijsko imunoprofilakso ali cepljenje);
 - norice in diseminirani zoster;
 - lokalizirani pasavec pri bolniku z motnjo obrambe pred začetkom protivirusnega zdravljenja, na nepokritih delih telesa, na pediatričnem oddelku;
 - neimuna oseba v stiku z noricami od osmega dne po prvem do 21. dne po zadnjem stiku oz. do 28. dne po specifičnem imunoglobulinu (VZIG);
 - Lassa, Ebola, Marburg in druge hemoragične vročice s pljučnico.

Osebe na oddelku, kjer se zdravijo bolniki z ošpicami, mora biti cepljeno ali imuno. Obiskovalcem omejimo število obiskov (največ dve osebi) z uporabo partikularne maske ob vstopu v sobo bolnika s TBC ali sumom na pljučno, laringealno TBC in jih poučimo o osnovnih higienskih ukrepih.

Pri bolniku opravimo čim več preiskav v sobi. Če je transport neobhodno potreben, mu nadenemo partikularno masko, in ga za preiskave naročimo kot zadnjega.

Za razliko od aerogenega prenosa se večina respiratornih okužb prenaša s kapljicami, ali tudi s stikom. S kašljanjem, kihanjem in govorjenjem se namreč mikroorganizmi s kapljicami (>5mm) razpršijo in vsedajo na sluznice bodočega gostitelja in na površine v okolici. Do neposrednega prenosa

prihaja pri tesnem stiku (okoli 30 cm oddaljenosti), posredno pa s kontaminiranimi rokami po dotikanju površin, na katere so kapljice padle, npr. pri influenci. Tveganje za prenos respiratornih okužb je lahko pri istem povzročitelju za otroke visoko, zanemarljivo pa za odraslega, kot pri virusnih okužbah dihal, *Haemophilus influenzae b* (Hib), streptokoku skupine A.

UKREPI KAPLIČNE IZOLACIJE vključujejo poleg standardnih ukrepov:

- namestitev bolnikov v oddaljenosti > 1m vsaksebi, na otroških oddelkih je zaželen namestitev v enoposteljni sobi. Za novorojence osamitev ni potrebna, če je razmak med košaricami 1-2 m (1,4);
- bolnike okužene z istim mikroorganizmom kohortno izoliramo;
- osebe nosi masko, lahko tudi očala, če se približa bolniku, ki močno kašlja, v oddaljenosti pod 1m. Imuni ZD ne potrebuje maske ob bolniku z rdečkami, mumpsom;
- ZD s kronično pljučno boleznijo, težjo srčno napako, motnjo imunske obrambe ne morejo delati na oddelku, kjer se zdravijo bolniki z akutnimi respiratornimi boleznimi;
- ob sumu na invazivno Hib okužbo naj imajo masko obiskovalci, če so v tesnem stiku in bi lahko okužbo prenesli svojim mlajšim otrokom.

KOGA IZOLIRAMO?

1. bolnike s kliničnimi sindromi kužnih bolezni;
 - otroke z bronhitisom, bronhiolitisom, prehladom, traheolaringitisom, krupom, faringitisom, pljučnico, epiglotitisom, gnojnim meningitisom in celulitisom;
 - odrasle ob epidemiji respiratornih okužb;
 - bolnike s kašljem v napadih, dolgotrajnim kašljem (sum na oslovski kašelj);
 - bolnike z vročino, petehijami in ehimozami (sum na meningokokcemijo);
2. Bolnike s potrditvijo etiologije bolezni ali klinično diagnozo (5):
 - davica;
 - mumps in neimune osebe v stiku z mumpsom od 10. dne po prvem do 26. dne po zadnjem stiku;
 - rdečke in neimune osebe v stiku z rdečkami od 7. dne po prvem do 21. dne po zadnjem stiku
 - meningokokne okužbe (sepsa, meningitis, meningokokcemija, pljučnica) prvih 24 ur od začetka zdravljenja;

- otroci z okužbo s Hib (sepsa, meningitis, celulitis, epiglottitis) prvih 24 ur od začetka zdravljenja;
- oslovski kašelj prvih 5 dni od antibiotičnega zdravljenja oz. 3 tedne klinične slike konvulzivnega stadija bolezni;
- invazivna okužba s streptokokom skupine A prvih 24 ur od začetka zdravljenja, pri otrocih pa tudi pri streptokoknem faringitisu, pljučnici in škrlatinki;
- pljučna kuga;
- kronična okužba s parvovirusom B19 pri bolniku z motnjo obrambe, aplastična kriza pri bolniku s hemoglobinopatijo.

Ob epidemiji respiratornih okužb, pri bolniku z akutno okužbo zgornjih dihal (nahod, kataralna simptomatika, faringitis), osebah s hemoragičnim izpuščajem, vročino, če so se zadrževale na endemskem področju za hemoragično vročico, pri okužbi sumljivi za adenovirozo, pri okužbi z virusom parainfluence, rinovirusi, RSV pri otrocih in pri influenčnem sindromu pri otroku in odraslem kombiniramo kapljično izolacijo z ukrepi, ki preprečujejo prenos s stikom.

Epidemiološko pomembni mikroorganizmi se lahko prenašajo z neposrednim stikom z bolnikom (roka ali koža – koža pri dotiku bolnika) ali posredno pri kontaktu s površinami v bolnikovi okolici in s pripomočki za nego.

KAKO IZVAJAMO KONTAKTNO IZOLACIJO?

Ukrepe pridružimo standardnim ukrepom:

- zaželeno je, da je bolnik izoliran v enoposteljni sobi s sanitarijami ali fizično ločen v oddaljenosti več kot 1m od drugega bolnika in opreme, aparaturo, ki mu pripadajo. Bolnike, ki so okuženi/kolonizirani z istim mikroorganizmom, kohortno izoliramo;
- rokavice uporabljamo ob vsakem stiku z bolnikom, s potencialno kužnim materialom;
- zaščitno haljo uporabimo ob neposrednem stiku z bolnikom, s posteljino. Zamenjamo jo dnevno in kadar je umazana. Visi v bolnikovi sobi tako, da je zunanja stran obrnjena navzven ali v predprostoru tako, da je notranja (čista) stran obrnjena navzven (1,5);
- masko uporabljamo pri prevezi obsežne rane, pri bolnikih s kolonizacijo dihal z za antibiotike neobčutljivimi bakterijami pri respiratorni fizioterapiji, aspiraciji.

KDAJ IZVAJAMO UKREPE KONTAKTNE IZOLACIJE?

1. Pri kliničnih sindromih

- sum na infekcijsko drisko pri otroku v plenica, inkontinentnem in nekooperativnem bolniku;
- driska pri bolniku po predhodnem antibiotičnem zdravljenju (sum na okužbo s *Clostridium difficile*);
- predhodna okužba ali kolonizacija z na antibiotike neobčutljivimi bakterijami;
- okužba kože, rane, sečil v okolju z visoko prevalenco z na antibiotike neobčutljivimi bakterijami;
- okužba opekline;
- absces ali drenirana rana, ki je ne moremo pokriti;
- kožne spremembe sumljive za garje;
- sum na meningitis pri otroku.

2. Pri okužbah z dokazano etiologijo ali klinično diagnozo

- pri otroku z drisko, povzročeno s kampilobaktrom, patogenimi sevi *E.coli*, rotavirusom, salmonelo, šigelo, jersinijo, lamblijo in pri odraslem le, če ne zadrži blata, mu ni mogoče namestiti plenice in je nekooperativen;
- pri bolniku z drisko, povzročeno s *Clostridium difficile*;
- pri otroku z enterovirozo, hepatitisom A, E;
- pri neonatalni ali diseminirani kožnoslužnični okužbi otroka s Herpes simplex virusom
- ušivost;
- garje;
- okužba ali kolonizacija z za antibiotike neobčutljivimi bakterijami (MRSA, ESBL, VRE in drugimi).

3. Dodatne ukrepe uvedemo ob epidemiji okužb z za antibiotike neobčutljivimi bakterijami

V kolikšni meri, in kako dosledno bomo izvajali ukrepe, se bomo odločali v posameznem okolju. Tako se npr. zanje ne bomo odločili pri otroku z enterovirozo, ki skrbi za osebno higieno in izvaja higieno rok.

ZAKLJUČEK

Izvajanje izolacijskih ukrepov je pomembno za preprečevanje prenosa okužb. Bolnišnične okužbe kot posledica prenosa okužbe se lahko kažejo z boleznijo, ki resno ogroža bolnika, podaljša hospitalizacijo. Za bolnišnico pomeni stroške specifičnega zdravljenja, stroške ob epidemiji, stroške ukrepov ob kolonizaciji ali okužbi. Pride do spremembe bolnišnične flore in potrebe po uvajanje novega agresivnejšega in dražjega empiričnega zdravljenja in ne nazadnje prihaja do etičnih vprašanj bolnikov, ki imajo pravico do zaščite pred izpostavljenostjo.

Študije so pokazale, da so neposredni stroški izolacije visoki, saj je potrebna posebna oprema (prezračevanje, enoposteljne sobe, osebna zaščitna sredstva, itd.) (4,10). Večja je poraba časa za organizacijo zdravstvene nege in nadzora bolnika, omejitve pa bolniku zmanjšajo kvaliteto bivanja. Izolacija za bolnika pomeni psihološki učinek »biti kužen«.

Zato se odločamo za izolacijske ukrepe po strokovnih načelih, tehtno z upoštevanjem pozitivnih in negativnih učinkov in s skrbjo, da bolniku čim manj škodimo.

Literatura:

1. CDC, HIC PAC. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Am J Infect Control* 1996; 24:24-52.
2. Mednarodna zveza za nadzorovanje okužb (IFIC). Izobraževalni program za nadzorovanje okužb – osnovni napotki za vzgojo. 1.ponatis. Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD, Bori. Ljubljana 1999:7-40.
3. Slovenska delovna skupina za izobraževanje pri IFIC. Delovni zvezek. Bolnišnična higijena in nadzor okužb v enotah za intenzivno terapijo. 2 ed. Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD, Bori. Ljubljana 1999:9-54.
4. Beekman SE, Henderson KH. Controversies in isolation polices and practices. In Wenzel RP. *Prevention and control of nosocomial infections*. 3rded. Williams and Wilkins, Baltimore 1997:71-85.
5. Patterson JE. Isolation in patients with communicable diseases. In Mayhall CG. *Hospital epidemiology and infection control*. Williams and Wilkins, Baltimore 1998:1032-1051.
6. Dragaš AZ. Preprečevanje infekcij v zdravniških ordinacijah. DZS, Ljubljana 1993.
7. Danchaivijitr S, Tangtrakool T, Chokloikaew S, Thamlikithul V. Universal precautions: cost for protective equipment. *Am J Infect Control* 1997; 25:44-50.
8. Doebeling BN, Wenzel RP. The direct cost of universal precautions in a teaching hospital. *JAMA* 1990; 264:2083-2087.
9. CDC Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health care facilities. *Federal register* 1994; 59(208):54242-54303.
10. Deutschsprachiger Arbeitskreis für Krankenhaushygiene. Massnahmen beim Auftreten multiresistenter Erreger (MRE). *Hyg Med* 1999; 24:81-87.

DELO KOMISIJE ZA UPORABO ANTIBIOTIKOV

Jelka REBERŠEK GORIŠEK

DELO KOMISIJE ZA UPORABO ANTIBIOTIKOV

Jelka REBERŠEK GORIŠEK

IZVLEČEK

V Splošni bolnišnici Maribor je bila ustanovljena komisija za uporabo antibiotikov 24. 9. 1985. Namen delovanja komisije je svetovanje na področju preventive in zdravljenja z antibiotiki, s ciljem doseči strokovno in ekonomsko smotrno uporabo antibiotikov v SBM. Tako naj bi zmanjšali nastanek in širjenje večkratno odpornih bakterij, število bolnišničnih okužb in stranskih učinkov zdravljenja ter doseči ugodnejše finančno poslovanje. Komisija deluje timsko, bistvo delovanja je posredovanje novosti na področju uporabe protimikrobnih zdravil v obliki pisnih priporočil, predavanj, posvetovanj in konzultantskega dela po posameznih področjih. Komisijo vodi specialist infektolog.

Ključne besede: komisija, antibiotiki, smotrna uporaba, nižji stroški zdravljenja.

ABSTRACT

At Maribor Teaching Hospital (MTH) the Committee for the use of antibiotics was established on 24 September 1985. The purpose of this Committee is counselling in the field of prevention and treatment with antibiotics, its aim to attain a professional and economically reasonable application of antibiotics at MTH. At the same time its aim is to decrease the occurrence and spreading of multiresistant bacteria, the number of hospital infections and side effects of treatment as well as to attain more favourable financial operations. The Committee works as a team, the essence of its work being the mediation of novelties in the field of antimicrobial drug use by means of written recommendations, lectures, consultations and advisory work in individual special fields. The Committee is headed by a specialist in infectology.

Key words: committee, antibiotics, reasonable application, lower cost of treatment.

DELO KOMISIJE

Število novih antibiotikov, ki se pojavljajo na tržišču, je vsako leto večje in vsi zdravniki temu razvoju težko sledijo. Zato je uporaba antibiotikov lahko nepravilna ali nepotrebna. Tudi bolniki pogosto pritiskajo na zdravnika, da jim predpiše antibiotik, v katerem pogosto vidijo zdravilo proti vročini. Potrebno in nepotrebno zdravljenje z antibiotiki prinaša tudi neželene učinke, ki se kažejo v porastu pojava večkratno odpornih bakterij, porastu bolnišničnih okužb, pojavu stranskih učinkov zdravljenja in visokih stroških zdravljenja. Infektologi smo se zavedali teh problemov in ocenili, da je potrebno izboljšati znanje o uporabi antibiotikov pri zdravljenju in preventivi okužb. Leta 1985 smo ustanovili komisijo za smotno uporabo antibiotikov na nivoju Splošne bolnišnice Maribor (SBM). V njeno delo so vključeni specialisti s področja infektologije, interne medicine, enote za intenzivno zdravljenje, kirurgije, ginekologije, pediatrije, pulmologije, mikrobiologije in farmacevtske stroke. Po potrebi komisija vključuje v delo specialiste drugih strok.

Komisija se zgladuje po delu komisije za antibiotike v Kliničnem centru v Ljubljani in po delu podobnih komisij v drugih kliničnih centrih v tujini. Glavni namen delovanja komisije je svetovanje na področju preventive in zdravljenja z antibiotiki, s ciljem doseči strokovno in ekonomsko smotno uporabo antibiotikov v SBM. »Antibiotik ni ne antipiretik in ne sedativ« je nekdo zapisal v priporočilih za uporabo antibiotikov in včasih je bilo potrebno prepričati o tem tudi kakšnega kolega, ne samo bolnika. Predpisati učinkovit, varen, malo toksičen in za kvaliteto življenja primeren antibiotik, sam ali v kombinaciji, je vodilo svetovanja komisije. Pomembna postaja tudi cena zdravila.

Bistvo dosedanjega dela komisije je posredovanje novosti na področju preventive in zdravljenja z antibiotiki v obliki priprave pisnih priporočil, predavanj, namenjenih zdravnikom v SBM, predavanj v okviru zdravniškega društva Maribor, namenjenih zdravnikom v regiji, telefonskih konzultacij in svetovanj na posameznih oddelkih ali področjih. Na predavanja so pogosto vabljeni strokovnjaki iz kliničnega centra v Ljubljani, predstavniki proizvajalcev zdravil, pa tudi strokovnjaki iz tujine. Komisija za antibiotike v SBM spremlja priporočila Kliničnega centra v Ljubljani in jih posreduje zdravnikom v SBM. Ves čas svojega delovanja komisija sodeluje z mikrobiološkim centrom Zavoda za zdravstveno varstvo (ZZV) Maribor na področju mikrobiološke diagnostike in spremljanja odpornosti bakterij proti antibiotikom. Predavanja, namenjena smotni uporabi antibiotikov, vključujejo novosti na

področju mikrobiološke diagnostike in redna poročila o odpornosti bakterij na mariborskem področju. Delo komisije se je uveljavljalo postopno in danes so priporočila, posveti, nasveti, svetovanja in predavanja, redna oblika sodelovanja članov komisije z zdravniki posameznih strok v SBM, pa tudi zven nje. Člani komisije delujejo po načelu svetovanja in edukacije pri predpisovanju antibiotikov, ne pa preprečevanja predpisovanja.

Kmalu po ustanovitvi komisije za antibiotike se je ustanovila v SBM, tudi na pobudo infektologov, komisija za nadzor in preprečevanje bolnišničnih okužb. Obe komisiji dobro sodelujeta. Komisijo za antibiotike vodi od ustanovitve dalje specialistka infektologinja. Leta 1996 je prišlo v SBM do ustanovitve komisije za zdravila, katere glavni namen je smotrna uporaba zdravil. Komisija za antibiotike je postala sestavni del te komisije in znotraj nje oblikovala program nadaljnjega dela **z glavnimi cilji**:

- optimalna uporaba antibiotikov v SBM;
- znižanje stroškov zdravljenja;
- preprečevanje nastanka in širjenja večkratno odpornih bakterij;
- zniževanje števila bolnišničnih okužb v sodelovanju s komisijo za preprečevanje bolnišničnih okužb.

Komisija deluje v obliki **interdisciplinarnega tima**, ki ga sestavljajo:

- infektolog – vodja;
- specialisti posameznih strok – člani;
- farmacevti – člani;
- mikrobiolog – član.

V timu načrtujemo tudi sodelovanje medicinske sestre, katere glavna naloga bo edukacija bolnikov o navodilih zdravljenja in pojavih stranskih učinkov zdravila.

Načini dela:

- **kontinuirana edukacija** vseh članov tima na področju antibiotične preventive in zdravljenja;
- **svetovanja** o izboru antibiotika, odmerku, številu odmerkov, načinu aplikacije, prehodu iz parenteralnega na peroralno zdravljenje (switch terapija), dolžini zdravljenja;
- **predavanja** o novostih na področju uporabe antibiotikov;
- **priprava in uporaba bolnišničnih priporočil** za optimalno uporabo protimikrobnih zdravil.

Srž priporočil temelji na:

- preventivni uporabi;
- terapevtski uporabi: empirični;
 - usmerjeni v znanega povzročitelja;
 - switch terapiji;
 - preventivi in nadzoru bolnišničnih okužb.

V SBM smo se odločili za uporabo priporočil, ki jih je izdal Klinični center v Ljubljani, potem ko smo pregledali v sodelovanju z mikrobiološkim centrom ZZV Maribor odpornost bakterij proti antibiotikom po posameznih področjih v SBM:

- **interdisciplinarni tim spremlja uporabo antibiotikov po zbranih podatkih:**
 - posameznih oddelkov;
 - farmacevtov;
 - mikrobiologov;
 - cen zdravil;
- **nadzor bo voden z obrazci**, ki jih vsebinsko in oblikovno še pripravljamo.
- **analiza zbranih podatkov:**
 - strokovna;
 - ekonomska;
- **ovrednotenje podatkov in poročanje strokovnemu vodstvu SBM;**
- **priporočila o uporabi protimikrobnih zdravil se dopolnjujejo glede na podatke o odpornosti bakterij v SBM;**
- **računalniška obdelava podatkov;**
- **uspešnost dela tima se spremlja s pokazatelji:**
 - znižanje ležalne dobe bolnikov z okužbo;
 - znižanje umrljivosti bolnikov;
 - znižanje števila bolnišničnih okužb;
 - znižanje stroškov zdravljenja.

Z dobrim interdisciplinarnim sodelovanjem, z doslednim delom in edukacijo na tem področju upamo, da bomo zastavljene cilje tudi dosegli.

**POMEN OBLIKOVANJA
KOMISIJE ZA ANTIBIOTIKE
V LJUBLJANSKEM KLINIČNEM
CENTRU**

Pavle KORNHAUSER

POMEN OBLIKOVANJA KOMISIJE ZA ANTIBIOTIKE V LJUBLJANSKEM KLINIČNEM CENTRU

Pavle KORNHAUSER

IZVLEČEK

V Kliničnem centru (KC) v Ljubljani, v osrednji bolnišnici Slovenije s prek 4000 bolniških posteljami, smo v začetku sedemdeset let postali pozorni na čezmerno in neracionalno porabo antibiotikov. Medicinski svet zavoda je imenoval sprva komisijo za zdravila, leta 1977 še komisijo za antibiotike, ki naj bo svetovalec klinikam predvsem v ustrezni farmakoterapiji bakterijskih okužb, obenem v racionalnem preventivnem predpisovanju antibiotikov. V komisijo so bili imenovani predstavniki klinik, farmakolog in zastopnik osrednje lekarne KC, komisija se je širila in na seje smo vabili številne predstavnike posameznih strok, ki so kazali posebno zanimanje za to področje medicine.

V prispevku je poudarjeno pionirsko prizadevanje specialistov, vsakega na lastni matični kliniki, da bi prepričali kolege o potrebi dodatnega znanja pri ustreznem ordiniranju antibiotikov. Komisija si je prizadevala, da bi tudi v tisku - v kliničnem časopisu in v strokovnih revijah, objavljali izsledke o novih antibiotikih in njihovem usmerjenem delovanju, obenem je spodbujala priprave na simpozije na to temo, kot npr. na Derčevih in Tavčarjevih dnevih, na vsakoletnih Podiplomskih tečajih kirurgije ipd. Tesno je bilo sodelovanje tudi z mikrobiologij inštituta, zlasti pri izbiri ustreznih podlag za testiranje antibiotikov in oceni antibiogramov ter tudi pri preprečevanju razrasti rezistentnih klic in nozokomialnih okužb. Lekarna KC je vsako leto podala statistično poročilo o uporabi antibiotikov na posameznih klinikah, o gibanjih na tem področju in tudi finančno ovrednotila porabo. Administrativnih ukrepov, s katerimi bi s pomočjo lekarne KC omejevali predpisovanje antibiotikov na posameznih klinikah, pa se komisija ni lotila. Komisijo, ki jo je oblikoval in vodil Pavle Kornhauser, pediater, je po štirih letih prevzela Marica Marolt Gomišček, infektologinja.

OBLIKOVANJE KOMISIJE ZA ANTIBIOTIKE V LJUBLJANSKEM KLINIČNEM CENTRU

Pred petindvajsetimi leti se je oblikoval ljubljanski Klinični center s številnimi novimi kliničnimi oddelki oziroma klinikami, ki so bili prej združeni predvsem v enoviti interni in kirurški kliniki. V novih sodobnih prostorih, z novo opremo, z mladimi strokovnjaki je naša medicina doživela izredni razvoj. V farmakoterapiji pa je pojav vedno novih antibiotikov pomenil izziv za klinične zdravnike, zlasti v enotah za intenzivno terapijo. Vsak nov antibiotik je bil dostopen vsakemu zdravniku, ki ga je lahko predpisal bolniku, čeprav ni bil dobro seznanjen, ne z njegovo ciljno učinkovitostjo, ne z njegovim toksičnim delovanjem. Zlasti so premalo upoštevali možnost razraščanja rezistentnih sevov, ki so zaradi nekritične široke uporabe vedno novih antibiotikov vse bolj ogrožali hospitalizirane bolnike. Bilo je to obdobje, ko so na široko uporabljali tetraciklinski izdelki z različnimi tovarniškimi imeni, jih ordinirali skupaj ali zaporedoma, čeprav so bili po sestavi generično identični. Klinični zdravnik, ki se ni posebej poglobil v značilnosti zdravljenja z antibiotiki, je v vsakodnevni praksi postal zastopnik polipragmazije in seveda škodoval bolniku. Nek podcenjevalni odnos je obstajal do izpopolnjevanja na tem področju medicine, saj "že itak vse vemo". Spominjam se, da sem naletel sprva na nasprotovanje, ko sem predlagal, da bi za pediatre na "Derčevih dnevih" pripravil simpozij - "okroglo mizo" - o racionalnem zdravljenju otroka z antibiotiki. Sicer, "nihil novum sub sole", v vsebinsko odlični in uporabni knjižici s priporočili za uporabo protimikrobnih sredstev, ki ga je objavila Komisija za antibiotike v KC, julija 1998, v uvodni besedi profesorja Milana Čižmana in Marice Marolt - Gomišček lahko preberemo, da "do 50 % bolnikov v bolnišnicah prejema protimikrobna zdravila brez razloga ali nepravilno".

Kot pediater na "otroški kirurgiji" - na še starem otroškem oddelku Kirurške klinike - sem doživel endemijo hudih okužb z rezistentnimi sevi stafilokokov pri dojenčkih in mlajših predšolskih otrocih, ki so bili sprejeti na kliniko "zdravi", tudi zaradi operacije manjše prirojene hibe (npr. dimeljske kile). Spoznal sem, kako pomembna je za preprečevanje bolnišničnih okužb kratka hospitalizacija, saj so s septično klinično sliko zboleli otroci, ki smo jih pooperativno obdržali dlje zaradi sicer lažje virusne okužbe. Do nozokomialne okužbe je prišlo šele po nekajdnevni hospitalizaciji. In drugič, kako nevarne so v bolnišničnem okolju za mlad, imunsko šibek organizem, pod vplivom antibiotikov razrasle rezistentne bakterije. Z mikrobiologinjo smo se poglobili v antibiogram, zlasti na uporabljene antibiotike pri rezistentnih stafilokokih

in skušali tudi s pomočjo fagotipizacije teh bakterij odkriti epidemiološko pot okužb.

Spoznanje, da je za marsikaterega hospitaliziranega bolnika usodno pomembno, da zdravnik dobro pozna značilnosti antibiotikov, ki jih uporablja, da pozna najnovejše izdelke farmacevtske industrije s tega področja, da se zaveda njihove nekritične uporabe, me je spodbudilo, da sem medicinskemu svetu KC v začetku leta 1977 predlagal oblikovanje strokovne komisije, ki naj izdela in spremlja antibiotično doktrino v tej osrednji bolnišnici. Obstajala je sicer že komisija za zdravila KC, ki pa se z antibiotiki ni posebej ukvarjala. Predlagal sem, da bi v novo komisijo imenovali predstavnike vseh kliničnih vej, ki širše uporabljajo antibiotike, strokovnjake iz vrst farmakologov in iz centralne lekarne KC. Predlog je naletel na razumevanje in 12. maja 1977 se je prvič sestala komisija (imenovala se je "Podkomisija" za antibiotike Medicinskega sveta KC) v naslednji sestavi: dr. A. Banič (kirurg), mr. ph. S. Bobič (lekarna KC), dr. J. Drinovec (nefrolog), prim. dr. J. Drobnič (urolog), prof. dr. M. Est (farmakolog), prof. dr. A. Kansky (dermatolog), prof. dr. Z. Konjajev (pediatrinja), dr. B. Kremžar (anesteziologinja), mr. ph. M. Lajevc (lekarna KC), doc. dr. M. Marolt (infektologinja), dr. E. Mušič (pulmologinja), prof. dr. Z. Stropnik (mikrobiologinja), prof. dr. B. Vargazon (internist), doc. dr. N. Vargazon (pediatrinja na Infekcijski kliniki v Ljubljani), dr. F. Vrevc (ortoped). Za predsednika je bil izvoljen prim. dr. P. Kornhauser. "Odkril" sem zapisnik te prve seje, ki ga je objavil v celoti BILTEN KC. Zaradi značilne vsebine ga objavljam v celoti:

Uvodoma je primarij Kornhauser razložil namen komisije, tega novega posvetovalnega organa medicinskega sveta KC. V zadnjem času je zdravstvena služba postala pozorna na naraščanje porabe antibiotikov, zato so v marsikaterem večjem medicinskem centru, kot je tudi naš KC, sestavili komisijo, ki naj spremlja predpisovanje antibiotikov.

Za sodelovanje smo povabili klinične zdravnike, kakor tudi zdravnike iz teoretičnih inštitutov Medicinske fakultete. Sedanja sestava podkomisije za antibiotike seveda ni dokončna, na naše seje bomo vabili tudi ostale strokovnjake, ki bodo učinko vito prispevali k našemu pionirskemu delu.

Nato je predsednik komisije za zdravila medicinskega sveta KC profesor Vargazon poudaril, da Svetovna zdravstvena organizacija že vrsto let opozarja na neracionalno porabo zdravil. Avtomatska obdelava receptov je pri nas

pokazala, da so pri tem v ospredju zlasti antibiotiki, žal najbolj pri otroški populaciji. Velike so razlike v regijah, pa tudi na posameznih oddelkih v KC.

Premalo registriramo tudi stranske učinke zdravil. Zato je prav, da nova komisija za antibiotike prevzame iniciativo za bolj racionalno predpisovanje antibiotikov v KC.

V nadaljevanju seje so člani komisije razložili lastna stališča do prizadevanj na tem področju. Profesorica Konjajeva je poudarila pomen higiene pri preprečevanju hospitalnih okužb. Seznaniti moramo vse, ki predpisujejo antibiotike otrokom, da je pri dojenčkih in v predšolskem obdobju nevarno predpisovati tetracikline in kloramfenikol. Profesorica Stropnikova je navedla, da sodeluje kot mikrobiolog v zagrebški komisiji za zdravila in da bo posredovala njihove sklepe. V marsikateri veliki bolnišnici, tako npr. v Bostonu, ZDA, imajo infektologa, ki je zadolžen za spremljanje antibiotične terapije. Dr. Vrevc je spregovoril o antibiotični terapiji v kostni kirurgiji; danes jo uporabljajo profilaktično le poredkoma. Omenil je sodelovanje z zagreško mikrobiologinjo Skalovo, ki poudarja pomen discipline osebja in antisepto v operacijskih prostorih, ne pa predpisovanje antibiotikov v profilaktične namene po operacijah. Tudi docentka Vargazonova svari pred nekritično antibiotično profilakso. Docentka Maroltova je pripravljena za naslednjo sejo naše komisije prinesiti pravilnike nekaterih bolnišnic iz tujine s področja predpisovanja antibiotikov, ki bodo koristno rabili naši komisiji v nadaljnjem delu. Magistra Bobičeva poroča o opravljenem delu lekarne KC pri ugotavljanju porabe antibiotikov v zadnjih letih; zdaj se statistika dela "ročno", upa pa, da bo kmalu z računalnikom mogoče sproti dobiti zaželeno podatke. V naši lekarni KC ugotavljamo v zadnjih dveh letih veliko zvečanje predpisovanja cefalosporinskih preparatov.

Ob koncu seje je primarij Kornhauser menil, da je razprava pokazala, kako široka dejavnost se pričakuje od nas v upanju določene doktrine pri predpisovanju antibiotikov, V kratkem bo v okviru "Derčevih dni" simpozij, ki bo posvečen antibiotični terapiji v pediatriji. Na jesen pa bodo internisti del "Tavčarjevih dnevov" določili za racionalno antibiotično terapijo. Naloga naše podkomisije pa bo tudi, da spremlja uvajanje novih antibiotikov v v kliniko, da jih priporoča ali odsvetuje, da predlaga ustrezne indikacije za porabo antibiotikov v profilaktične namene ter da medicinskemu svetu KC predlaga ukrepe, ki bodo prispevali k izdelavi enotne medicinske doktrine s področja farmakoterapije ne le v našem zavodu, temveč bodo v korist tudi drugim bolnišnicam na Slovenskem.

V delo te komisije so se pozneje vključili še drugi klinični zdravniki, ki so kazali posebno zanimanje za zdravljenje z antibiotiki, tako ginekolog M. Čavić, od kirurgov sprva T. Velikonja, pozneje zelo učinkovito S. Rakovec, od mikrobiologov M. Gubina ter A.Z. Dragaš, ki se je posvetila ukrepom zoper bolnišnične okužbe.

Posebej smo se ukvarjali s predpisovanjem antibiotikov otrokom, saj so pediatri od vseh zdravil največ uporabljali antibiotike. Opozarjali smo na stranske toksične učinke nekaterih antibiotikov, zlasti pri novorojenčkih, in svarili na hude posledice razrasti rezistentnih klic v bolnišnicah. Duhovito je I. 1970 zapisal angleški pediater J. Aply: *“Zdravniki so v dvomih: z ene strani hočejo bolnikom dati najboljše zdravilo, zato uporabljajo nove antibiotike. Z razvojem rezistence na antibiotike bodo izničili uspeh zdravljenja pri naslednjem bolniku. Zato moramo vzgojiti rezistentnejše seve zdravnikov!”* Lahko zatrdim, da je bil zgodovinskega pomena za razvoj pediatrije pri nas simpozij o antibiotikih na 5. Derčevih dnevih v Ljubljani, ko smo z 21 predavanji osvetlili iz različnih zornih kotov uporabo antibiotikov v otroški dobi: od farmakokinetičnih osnov (podal jih je Ž. Žagar iz Zagreba), s statističnimi prikazi farmacevtov o porabi antibiotikov na otroških oddelkih v bolnišnici in v otroških dispanzerjih v Sloveniji, s poudarkom na ljubljanski KC, o značilnostih posameznih antibiotičnih skupin in seveda s številnimi kliničnimi prikazi, tudi lastnimi izkušnjami. Posebno pozornost smo - pediatri in mikrobiologi - posvetili povezavi med antibiotičnim zdravljenjem in ustreznim higienskim režimom, o predpisovanju antibiotikov v zdravstvenem domu (analiza iz ZD Kranj) s priporočilom, da je antibiotik prve izbire penicilin, in naj se ta da peroralno (fenoksimetilpenicilin) z enako dobrim učinkom, kot če se da intramuskularno. Izredno koristno priporočilo s psihološkega stališča, saj so otroci jokali že ob prihodu v dispanzer, ker so se bali injekcije... Dobro je bilo sodelovanje tudi z Inštitutom za mikrobiologijo MF: za primer naj omenim, da smo svetovali, naj se pri testiranju na učinkovitost posameznega antibiotika opustijo zastareli antibiotiki, saj bo manj usposobljeni zdravnik na osnovi antibiograma uporabil nekritično napačni antibiotik, naj pa se izvede testiranje na nove antibiotike iz skupine cefalosporinov. Inštitut je naš nasvet takoj uresničil. Pri hudih primerih okužb smo terjali kontrole učinkovitosti z oceno minimalne inhibitorne koncentracije antibiotika za nek antibiotik, z epidemiloškega vidika je bila zelo koristna fagotipizacija bakterij, zlasti stafilokokov.

Ne nazadnje naj poudarim vabila tujim vodilnim kliničnim zdravnikom s področja antibiotičnega zdravljenja in epidemiologom, ki so se ukvarjali z

bolnišničnimi okužbami: tako npr. G. Ducelu iz Ženeve, zlasti pa F.D. Daschnerju iz nemškega Freiburga, ki je nekajkrat predaval na naših simpozijih o intenzivni terapiji otroka. Bil je "provokativen" in dobro se spominjam užaljenosti nekaterih kirurgov, ko je zatrdil, da je njihovo predpisovanje antibiotikov v nasprotju z novimi medicinskimi dognanji.

Komisija za antibiotike se je sestajala nekajkrat letno, tudi na željo kliničnih zdravnikov, če so ugotovili, da na njihovi matičnih klinikah ne upoštevajo sodobna načela antibiotičnega zdravljenja. Komisija je lekarni KC predlagala katere nove antibiotike naj ima na zalogi. Predvsem smo našo nalogo razumeli kot izobraževanje zdravnikov za racionalno zdravljenje z antibiotiki. Nismo se odločili - po vzoru nekaterih medicinskih centrov v ZDA - za administrativno omejevanje predpisovanja antibiotikov. Infektologi so sicer ponudili svoje sodelovanje, da bi jih lahko klinike klicale na posvet v primeru hudih septičnih zapletov, vendar je bil odziv zelo pičel. Očitno so tudi vodilni zdravniki precenjevali lastno znanje na področju antibiotične terapije. Tudi nismo za lekarno KC odrejali "rezervnih", najnovejših antibiotikov, za katere naj bi bil potreben podpis člana komisije, praviloma infektologa, da ga klinika lahko dobi.

Lekarna KC je redno poročala o uporabi antibiotikov na kliničnih odelkih: npr. leta 1980 je bilo pri nas 132 registriranih izdelkov v 253 farmacevtskih oblikah, tudi za uporabo neregistriranih antibiotikov ni bilo ovir. Za antibiotike so tega leta porabili približno 22 % vsega denarja, namenjenega za zdravila. Od leta 1975 do leta 1980 je indeks porabe finančno porasel za 86 %, zlasti zaradi cefalosporinskih izdelkov.

Naj ob koncu tega krajšega prikaza *namena, pomena in delovanja komisije za antibiotike KC* povzamem njene glavne naloge:

- dajanje smernic in navodil za strokovno utemeljeno in racionalno uporabo antibiotikov v terapevtske in profilaktične namene na osnovi izkušenj naših in tujih strokovnjakov;
- spremljanje porabe antibiotikov v KC Ljubljana;
- predlaganje uvajanja novih antibiotikov;
- sveto vanje o izbiri najustreznejših antibiotikov;
- objavljanje sklepov sej in predlogov članov komisije ter spremljanje učinkovitosti predlaganih ukrepov.

Pričujoča fotografija naj simbolično predstavi stisko otroka (in zdravnika, ali se je pravilno odločil) ob obilici antibiotikov, ki so na voljo. Simpozij o racionalni uporabi antibiotikov v pediatriji, 5. Derčevi dnevi, Ljubljana 1977.



Foto: Meta Vergnion, Klinični center Ljubljana

Literatura

1. Ang Ö, Bal Ç. Restrictive antibiotic policy in intensive care units. The IFIC Workshop on Hospital Hygiene and Infection Control in Intensive Care Units. In: Grosek Š and Dragaš AZ eds. Ljubljana 1998, 105-11.
2. Banič S. Pisno obvestilo.
3. Benedik M, Kornhauser P. Subkronični empiem pri otroku. In: Mardešič D ed. Jug. pediat Zbornik VIII. kongresa pedijatarja Jugoslavije. Split, 1967:115-6.
4. Gyssens IC, Blok WL, van den Broek PJ, Hekster YA, van der Meer JW. Implementation of an educational program and an antibiotic order form to optimize quality of antimicrobial drug use in a department of internal medicine. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 16 (12):904-12, 1997 Dec.
5. Javier E. Optimal Use of Antibiotics. In: Wenzel RP. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, 323-38.
6. Konjajev Z. Antibiotiki v zdravljenju perinatalnih okužb. Zbornik Antibiotiki v pediatriji. Uredil Kornhauser P. Ljubljana 1977, 51-8.
7. Kornhauser P, Velikonja T. Smernice za zdravljenje kirurškega bolnika z antibiotiki. Zbornik predavanj VII. podiplomskega tečaja iz kirurgije. Kornhauser P. ed. Ljubljana 1971, 70-80.
8. Kornhauser P. Antibiotiki v pediatriji - uvodne misli. Zbornik Antibiotiki v pediatriji. Uredil Kornhauser P. Ljubljana 1977, 1-5.
9. Kornhauser P, Derganc M, Banič B. Tobramycin Behandlung von gefährdeten Säuglingen auf der chirurgischen Intesiv Station. In. Sauer H, Kurz R. eds. *Infektions - Probleme in der Neugeborenenchirurgie. I. Südost-europäisches Symposium für Kinderchirurgie*. Graz, 1978:88.
10. Kurillo J, Zavrnik M, Kornhauser P. Uporaba antibiotika v otroškem dispanzerju. Zbornik Antibiotiki v pediatriji. Uredil Kornhauser P. Ljubljana 1977, 59-68.
11. Kornhauser P. A look twenty-five years back: how we programmed hospital hygiene in the Intensive Care Unit of teh Paediatric Department, Surgical Service, University Medical Centre Ljubljana. The IFIC Workshop on Hospital Hygiene and Infection Control in Intensive Care Units. In: Grosek Š and Dragaš AZ. eds. Ljubljana 1998, 11-21.
12. Marolt-Gomišček M, Brzin B, Krašovec R. Preprečevanje bolnišničnih okužb - higiena ali antibiotik? Zbornik Antibiotiki v pediatriji. Uredil Kornhauser P. Ljubljana 1977, 173-8.
13. Maswoswe JJ, Okpara AU. Enforcing a policy for restricting antimicrobial drug use. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 52 (13):1433-5, 1995 Jul.
14. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE Jr, Gaynes RP. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 19 (6): 338-94, 1998 Jun.
15. Stropnik Z, Kornhauser P. Antibiogram - osnova za ciljanu antibiotsku terapiju stafilokoknih infekcija In: PLIVA ed. *Antibiotici i antibiotiska terapija*, Zagreb 1972:185-9.
16. Škerl M, Dragaš AZ, Gubina M, Kornhauser P, Skalova R. Epidemiološka analiza stafilokoknih okužb v enoti za intenzivno terapijo s področja fago tipizacije. In: Kornhauser P ed. Zbornik predavanj 4. seminarja intenzivne terapije in nege otroka. *Pediatrični oddelek kirurških strok, Klinični center Ljubljana*, 1984.
17. Vargazon N, Derganc M, Kornhauser P. Antibiotik pri sumu na septično obolenje pri otroku. Zbornik Antibiotiki v pediatriji. Uredil Kornhauser P. Ljubljana 1977, 137-46.
18. Vargazon N. Profilaktična uporaba antibiotikov. Zbornik Antibiotiki v pediatriji. Uredil Kornhauser P. Ljubljana 1977, 165-71.

**UKREPI V ZVEZI S PORABO
ANTIBIOTIKOV
V BOLNIŠNICAH.**

Marica MAROLT GOMIŠČEK

UKREPI V ZVEZI S PORABO ANTIBIOTIKOV V BOLNIŠNICAH.

Marica MAROLT GOMIŠČEK

IZVLEČEK

Spremljanje porabe antibiotikov v bolnišnici pripomore k njihovi racionalnejši uporabi in zmanjšanju stroškov. Potrebno je ugotoviti vzorec predpisovanja antibiotikov v posamezni bolnišnici. Bolnišnica mora izdelati priporočila za terapevtsko in preventivno uporabo antibiotikov in učinkovit program za kontrolo izvajanja teh navodil. Potrebno je tudi stalno izobraževanje.

Ključne besede: uporaba antibiotikov, bolnišnice, priporočila, nadzor

ABSTRACT

The monitoring of the hospital consumption of antibiotics contributes to a more rational use of antibiotics and can decrease the costs. It is necessary to analyse the pattern of prescribing the antibiotics in the hospital. The hospital should have a policy on therapeutic and prophylactic usage of antibiotics. An effective program for the control of the execution of the guidelines should be carried out. The continuous education is also important.

Key words: antibiotics use, hospitals, guidelines, survey.

UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija priporoča kot enega izmed ukrepov za izboljšanje zdravstvenega stanja prebivalstva tudi spremljanje porabe zdravil na nacionalnem nivoju(1). Tudi države, ki namenjajo za zdravstvo visok delež bruto družbenega proizvoda, se v zadnjih letih soočajo s problemom naraščanja stroškov za zdravila.

V Sloveniji spremljamo ambulantno porabo zdravil že od leta 1974, nimamo pa podatkov o izdatkih za zdravila v bolnišnicah. Stroški za zdravila v bolnišnicah so namreč všteti med materialne stroške v ceno bolniškega oskrbnega dne.

Spremljanje porabe zdravil v bolnišnicah je pomembno tako z ekonomskega kot tudi s strokovno-medicinskega vidika. Do neke mere namreč bolnišnično zdravljenje vpliva na vzorec predpisovanja zdravil na območju, ki ga bolnišnica pokriva. Tako predpisovanje antibiotikov v bolnišnici vpliva na izbiro antibiotikov na terenu, saj mnogi bolniki po odpustu iz bolnišnice nadaljujejo z v bolnišnici predpisano antibiotično terapijo še doma.

Bolnišnica pa je tudi izobraževalna ustanova za študente, sekundarije in specializante. Ti se bodo na svojih delovnih mestih še dolgo držali pravil za predpisovanje antibiotične terapije iz učne ustanove.

Prvi in najpomembnejši razlog za racionalno rabo antibiotikov v bolnišnicah pa je strokoven. Vsem je dobro poznana povezava med uporabo antibiotikov in nastankom rezistentnih bakterij.

PREGLED

Poznamo kar nekaj priporočil za smotno uporabo antibiotikov v bolnišnicah. Prepričljiv je npr. podatek, kako se je v bolnišnici, kjer so upoštevali navodila CDC za uporabo vankomicina, poraba le-tega zmanjšala za 75 %. (2.)

Za analizo porabe antibiotikov v bolnišnici je potrebno najprej ugotoviti, kakšen vzorec predpisovanja antibiotikov uporabljajo v bolnišnici zaposleni zdravniki. Različne bolnišnice so se lotile zbiranja podatkov različno.

Tako so v otroški bolnici na Nizozemskem skozi 3 leta vsako leto 8 tednov zbirali podatke o otrocih, ki so dobivali antibiotike. Ugotavljali so diagnoze, odmerke in čas zdravljenja. Ugotovili so, da so za isto indikacijo dobivali otroci različne antibiotike, mnogi celo več različnih antibiotikov (3).

V bolnišnici v Bangkoku so zbirali podatke na nekaterih kirurških oddelkih določene dneve meseca skozi 8 mesecev. Podatke so analizirali skupaj z ustreznimi strokovnjaki medicinske fakultete. Nato so pripravili navodila in seminarje za smotrno uporabo antibiotikov. Po teh ukrepih se je močno znižalo število bolnic, ki so dobile perioperativno antibiotično preventivo pri ginekoloških operacijah, in pri operirancih katarakte. Kirurgi so za perioperativno preventivo pričeli uporabljati I. generacijo cefalosporinov namesto III. generacije in število odmerkov uskladili z doktrino. Poraba amikacina se je močno zmanjšala, narasla je uporaba gentamicina. Stroški za antibiotike so se zmanjšali za 20 % (4).

Leta 1995 so objavili madžarsko študijo o uporabi antibiotikov v 8 bolnišnicah. Ugotovili so, da so samo 11 % od vseh porabljenih antibiotikov dali ciljano. Tudi če bi lahko odvzeli material za osamitev povzročitelja, tega niso storili. Antibiotike so dajali brez jasnega dokaza o prisotnosti okužbe (anamneza, status, rtg, laboratorij). Zato so tudi priporočili diagnostične protokole. (5).

V bolnišnici v Burlinghtonu (ZDA) so izbrali 2 skupini bolnikov. Bolniki prve skupine so dobivali antibiotike po nasvetu infektologa, pri drugi skupina pa infektolog ni sodeloval. V prvi skupini so lečeči zdravniki upoštevali nasvet infektologa pri 84 % bolnikov. Po 3 mesecih so analizirali klinični izhod okužbe, mikrobiološko eradikacijo in izdatke. Tako klinični kot mikrobiološki izhod je bil podoben v obeh skupinah. V skupini bolnikov, ki je dobivala antibiotik po nasvetu infektologa, je bila ležalna doba krajša. Pri vsakem bolniku iz te skupine so v povprečju prihranili 400 dolarjev predvsem zaradi zgodnjega prehoda iz parenteralne na oralno terapijo in zaradi uporabe cenejših, a enako učinkovitih antibiotikov (6).

V Adelaidi so ugotovili porast porabe antibiotikov in posebno še III. generacije cefalosporinov. Bolnišnični farmacevt v terciarni bolnišnici je na podlagi temperaturnih listov in mnenja lečečega zdravnika 6 tednov beležil cefalosporine III. generacije. Primerjal je uporabo oziroma indikacije z navodili, ki so jih pred tem sprejeli in natisnili (Antibiotic Guidelines Book). Analiza je pokazala, da je bilo 65% cefalosporinov III. generacije dano v

skladu z priporočili, 31% nepravilno, 4% pa dvomljivo. Največ nepravilno danih cefalosporinov III. generacije so predpisali pri zdravljenju okužb dihal, sledile so okužbe trebušne votline in preventivna perioperativna preventiva(7).

Na univerzitetni kliniki v Oslu so opazovali porast stroškov zaradi vse večje rabe antibiotikov. Da bi zmanjšali stroške in upočasnili nastanek rezistence, so pripravili navodila za uporabo antibiotikov, ki so temeljila na občutljivosti izoliranih bakterij. Po enem letu se je poraba antibiotikov zmanjšala za 9 %, stroški za antibiotike pa za 24%. Naslednje leto je poraba antibiotikov padla še za nadaljnjih 7% (8).

Retrospektivna študija iz Salt Lake City (ZDA) je zajela 162 196 bolnikov od januarja 1988 - konca decembra 1994. Navodila za uporabo antibiotikov je imel vsak zdravnik v svojem računalniku. Analizirali so perioperativno antibiotično preventivo in postoperativno dane antibiotike, klinični izhod, škodljive stranske učinke, smrtnost, trajanje hospitalizacije, stroške in bakterijsko rezistenco. 63759 (39,3 %) bolnikov je v tem 7- letnem obdobju dobivalo antibiotično zdravljenje. Število bolnikov, ki so dobivali antibiotik, se je vsako leto večalo: od 31.8 % leta 1988 na 53.1 %, leta 1994. Tudi uporaba širokospektralnih antibiotikov je naraščala: od 24% leta 1988 do 47 % leta 1994.

Stroški pa so padali od 24.8% v letu 1988 na 12.9 % 1994. Vzorec predpisovanja antibiotikov in klinični izhod okužbe sta se ves čas izboljševala. Pravilno perioperativno preventivo je dobivalo leta 1988 40%, leta 1994 pa 99,1% operirancev. Škodljivi stranski učinki antibiotikov so se zmanjšali za 30%. Število odmerkov za perioperativno preventivo se je znižalo od 19 na 5,3.% Smrtnost bolnikov se je znižala od 3,64 na 2,65%. Vzorec rezistence bakterij je ostal isti, enako dolg je ostal tudi čas hospitalizacije. (9)

Ko so na univerzitetni geriatrični kliniki v Ženevi analizirali porabo antibiotikov nekaj časa po uvedbi restriktivne liste antibiotikov, so ugotovili, da sama lista ni dovolj, ampak da je potrebno tudi izobraževati zdravnike. Ugotovili so veliko porabo ciprofloksacina pri zdravljenju okužb sečil, čeprav bi glede na antibiogram lahko izbrali antibiotike, ki pri starejših ljudeh povzročajo manj stranskih učinkov (10).

Skupina strokovnjakov medicinske fakultete v Christchurchu (Avstralija) je izdelala priporočila za zdravljenje bolnikov, ki so bili sprejeti v bolnišnico

zaradi doma pridobljene pljučnice. 16 tednov po izdanih navodilih so analizirali dane antibiotike in ugotovili, da so samo 15 % bolnikom predpisali antibiotik skladno z navodili (11).

Tudi drugi avtorji opozarjajo, da se zdravniki navodil za racionalno uporabo antibiotikov in priporočil za bolnišnično higieno ne držijo (12).

Stroški v univerzitetni klinični bolnišnici Sao Paulo (Brazilija) so narasli, 50 % bolnikov je dobilo vsaj 1 antibiotik v času hospitalizacije. Leta 1989 so uvrstili 11 antibiotikov na posebno listo, katerih uporabo je 24 ur dnevno lahko odobril samo infektolog. V enem letu je infektolog zavrnil 5.573 (17.6 %) zahtev za uporabo antibiotikov iz liste. Na podlagi tega podatka je vodstvo klinike menilo, da predpisovanje antibiotikov za univerzitetno bolnišnico ni primerno in da niso dovolj samo navodila za uporabo antibiotikov, ampak je potrebna tudi kontrola nad izvajanjem navodil (13).

V Sloveniji je bila leta 1993 napravljena pilotska študija spremljanja bolnišnične porabe antibiotikov. Od 1.7 - 30. 9. 1993 je posredovalo podatke o uporabi antibiotikov na kirurških oddelkih 6 slovenskih bolnišnic pri bolnikih z naslednjimi diagnozami: peritonitis, lokalno vnetje po apendektomiji, holangitis, flegmona in osteomielitis/komplikacije po osteosintezi, komplikacije po prostatektomiji, opekline. S to študijo smo dobili sicer le orientacijske podatke o uporabi antibiotikov na kirurških oddelkih, saj smo ugotavljali le, koliko in katere antibiotike je dobil posamezen bolnik z določeno okužbo. Analiza je pokazala, da zdravniki v veliki meri sledijo doktrinarnim stališčem. V posameznih primerih pa odstopajo tako glede na uporabljeni antibiotik kot tudi glede trajanja zdravljenja (14). Razlike v ceni zdravljenja na dan na bolnika pa v posameznih bolnišnicah odstopajo od povprečnih stroškov zdravljenja tudi do 100 %. Te razlike pa ni mogoče pojasniti z zahtevnostjo diagnoz, saj je bila najnižja cena zdravljenja na terciarnem nivoju (Klinični center), najvišja pa v regijski bolnišnici (15).

ZAKLJUČEK

Antibiotiki predstavljajo dobršen del stroškov za zdravila v bolnišnicah. Predvsem zaradi naraščajoče rezistence bakterij, ki je v bolnišnicah povezana z uporabo antibiotikov, in tudi zaradi vse večjih finančnih izdatkov, je potrebno porabo antibiotikov v bolnišnicah podrobneje analizirati.

Preden uvedemo ukrepe za spremljanje porabe antibiotikov, moramo poznati vzorce predpisovanja antibiotikov v posameznih bolnišnicah.

Rezultati vzorcev uporabe antibiotikov v določeni bolnišnici na določenem geografskem predelu in v določeni populaciji nam pokažejo, kaj je potrebno spremeniti in kako določeni ukrepi vplivajo na porabo antibiotikov. Poraba antibiotikov, podana s podatki anatomske terapevtske klasifikacije (ATK) in definiranih dnevnih doz (DDD), omogoča primerjavo med posameznimi bolnišnicami, regijami in celo državami. Tako je oddelek za farmacijo univerzitetne klinike v Nijmegenemu (Nizozemska) s to metodologijo primerjal porabo kinolonov v splošni praksi, v domu za ostarele in v eni izmed bolnišnic. Ugotovili so najvišjo porabo kinolonov v domu za ostarele (30 % vseh antibiotikov), medtem ko so kinoloni predstavljali v splošni praksi in v bolnišnici samo 6 % uporabljenih antibiotikov. Sledili so ukrepi za racionalnejšo uporabo kinolonov.(16)

Priporočamo, da komisija za antibiotično terapijo v bolnišnici ugotovi, kakšne vzorce predpisovanja antibiotikov imajo zdravniki na posameznih oddelkih v bolnišnici.

Pripravi naj priporočila za antibiotično zdravljenje, ki naj jih obravnava in sprejme v soglasju z vsemi predstojniki oddelkov. Priporočila naj dobi vsak v bolnišnici zaposlen zdravnik.

Navodila za antibiotično zdravljenje je potrebno prilagajati nastali rezistenci bakterij.

Smiselno je, da ima bolnišnica listo antibiotikov, tako tistih s širokim spektrom delovanja kot ozkospektralnih, ki so rezervirani samo za določene okužbe, katerih uporabo naj odobri infektolog ali klinični mikrobiolog.

Koristno bi bilo tudi, da bi imeli zdravniki na oddelčnih računalniških program z osnovnimi podatki o antibiotikih, škodljivih stranskih učinkih, interakcijah in cenah.

Parenteralno dani antibiotik v čim krajšem možnem času nadomestimo z oralno obliko.

V vsaki bolnišnici je potrebno tudi vzpostaviti mehanizme kontrole nad izvajanjem navodil za antibiotično zdravljenje po posameznih oddelkih, morebiti 1-krat letno na naključno izbrani dan.

Koristna je tudi primerjava porabe določenih antibiotikov med posameznimi ustanovami.

Pomembno je tudi stalno izobraževanje, ki ga izvajamo ob glavnih vizitah in s krajšimi seminarji.

Literatura:

1. Drug Pricing System in Europe: An Overview, WHO, Programme for Pharmaceuticals in CCEE/NIS. Copenhagen 1993.
2. Goeckner BJ, Hendershot E, Scott K et al. A vancomycin monitoring program at a community hospital. *Joint Comm J Quality Improv* 1998; 24: 379-85
3. Van Houten MA, Luinge K, Laseur M. Antibiotic utilisation for hospitalised paediatric patients. *J Antimicrob Agents* 1998; 10: 161-4
4. Thamlikitkul V, Danchaivijitr S, Kongpattanakul S et al. Impact of an educational program on antibiotic use in a tertiary care hospital in a developing country. *J Clin Epidem* 1998; 51: 773-8.
5. Almasi I, Ternak G. Simple parameters of antibiotic utilization and diagnostic background of antimicrobial therapy in Hungarian hospitals in 1995. *Orvosi Hetilap* 1997; 138:473-8.
6. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD Jr et al. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med* 1997; 157:1689-94.
7. LeMire M, Wing L, Gordol DL: An audit of third generation cephalosporins prescribing in a tertiary care hospital. *Austral New Zealand. J MED* 1996; 26: 386-90.
8. Berild D. Is it possible to influence the utilization of antibiotics? *Tidsskrift for den Norske Laegeforening* 1997; 117: 2056-9.
9. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS et al. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996; 124: 884-90.
10. Lutters M, Herrmann F, Dayer PW et al. Antibiotic utilization in a university geriatric hospital and drug formularies. *Schweiz Med Wochen* 1998; 128: 268-71.
11. Meyer RJ, Town GI, Harre E et al. An audit of the assessment and management of adults admitted to Christchurch Hospital with community acquired pneumonia. *New Zealand Med J* 1997; 110: 349.
12. Holzheimer RG, Haupt W, Thiede A et al. The challenge of postoperative infections: does the surgeon make a difference? *Inf Contr Hosp Epidemiol* 1997; 18: 449-56.
13. Pereira CA, Correa L, Pignatari AC et al. Analysis of the program of control of the use of antimicrobials at the Hospital Sao Paulo-Escola Paulista de Medicina. *Revista Da Associacao Medica Brasileira* 1995; 41: 379-85
14. Marolt-Gomišček M, Frankič D. Uporaba antibiotikov na kirurških oddelkih bolnišnic R Slovenije. *Inštitut za varovanje zdravja R Slovenije, Ljubljana, 1994.*
15. Gregorič-Rogelj E. Poraba zdravil v bolnišnicah v Republiki Sloveniji z vidika zmanjšanja stroškov v zdravstvu. *Diplomska naloga, Ministrstvo za zdravstvo, Ljubljana, 1996*
16. Natsch S, Hekster YA, de Jong R et al. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Europ J Clin Microbiol* 1998; 17:20-4.

CLINICAL MICROBIOLOGIST AND ANTIBIOTIC THERAPY

Hans Jørn KOLMOS

CLINICAL MICROBIOLOGIST AND ANTIBIOTIC THERAPY

Hans Jørn KOLMOS

INTRODUCTION

Antibiotics take up a unique position among modern pharmaceutical agents. They are the only well-known examples of drugs that have a causal effect. By eradicating the causative organism they cure the patient's disease. This treatment concept is unique: all other agents either have a symptomatic or substituting effect. For good reason antibiotics have been called "miracle drugs". However, their unique nature implies that they also have unique side effect. Fifty years experience with antibiotics has made it clear that a high consumption may lead to severe ecological side effects, above all selection and spread of drug resistant organisms. Table 1 shows some examples of studies, where an association between antibiotic consumption and antibiotic resistance has been documented (1-5).

SELECTION AND SPREAD OF ANTIBIOTIC-RESISTANT ORGANISMS

Antibiotic treatment may result in colonisation and infection with organisms that are inherently resistant to the agent being used. Thus, treatment with ampicillin may select for *Klebsiella pneumoniae*, which is naturally resistant to ampicillin. In other cases colonisation may take place with bacteria with acquired resistance characters. Bacteria may acquire antimicrobial resistance in two ways: by spontaneous chromosomal mutation or by uptake of resistance genes from other bacteria.

Antibiotic-resistant mutants may develop en nearly all susceptible strains, however, they only gain clinical importance if the mutation frequency is high, and if there is an antibiotic selection pressure to favour their proliferation at the expense of antibiotic-susceptible individuals in the strain population. If the mutation frequency exceeds 10^{-7} , and the concentration of organisms in the infectious focus is high, there is a great risk that clinical resistance will develop in a primarily susceptible strain during antibiotic treatment. An example of this is *Enterobacter cloacae* and other bacteria with inducible betalactamases, which develop resistance towards betalactam antibiotics

during monotherapy with these agents (6). Development of resistance towards quinolones may also be the result of spontaneous chromosomal mutation.

Bacteria may take up resistance genes directly from the surroundings by transformation. This seems to be the background for development of penicillin resistance in pneumococci, which may have become resistant after uptake of resistance genes from disintegrated oral streptococci. However, of greater importance in the hospital setting is plasmid mediated resistance, where resistance genes are transferred between identical or related species. This may take place by conjugation, where two bacteria establish a direct contact by way of a sex pilus, or by transduction, where resistance genes are transferred by means of vectors (bacteriophages).

Plasmids are small extrachromosomal pieces of DNA, which may contain genes enabling them to replicate independently of the chromosome. Furthermore, they may contain genes (transposons) that enable them to recombine with the chromosome and thereby pick up genes from the chromosome. They may also take up genes from other extrachromosomal elements (integrons). In this way they may accumulate genes encoding resistance not only to one, but to several antibiotics, and virulence characters, such as adhesion properties and IgA proteases. This coupling of different genes on the same plasmid is of great biological importance, because it implies a potential for co-selection (6). This means that if you treat your patient with one antibiotic, you may not only select for resistance for towards that particular agent, but at the same time you may co-select for a number of other resistance characters, and for virulence characters as well. Co-selection of resistance characters plays an increasing role in the hospital setting, because multiresistant clones with many coupled resistance genes become still more prevalent in many of our most important hospital-acquired organisms. It may also explain, why bacteria maintain resistance towards agents that have not been in clinical use for decades, e.g. streptomycin resistance in *Escherichia coli* (7). Co-selection of virulence characters by means of antibiotics is still sparsely elucidated, however a growing body of evidence suggests that it may play an important role in the hospital setting. Thus, in vitro studies have shown that *Klebsiella pneumoniae* strains with extended spectrum betalactamases adhere better to cell surfaces than susceptible strains (8). This observation is of particular interest, since intestinal colonisation is considered a main reservoir for multiresistant *Klebsiella* in the hospital setting.

Resistance plasmids can be transmitted by conjugation between bacteria belonging to the same or related species. In this way multiresistance may spread in hospitals between different species, e.g. *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* and *Proteus* (9). Transmission of plasmid mediated resistance is often termed “infectious resistance”. It may be looked upon as an infectious virus-like disease, which spread among related bacteria, and which is precipitated and maintained by a high selection pressure from antibiotics. Plasmid mediated conjugation takes place with particularly high frequency in the intestinal tract, where the concentration of microorganisms is high.

The first time plasmid-bearing bacteria will be selected and spread in the patient, who is being treated with antibiotics. However, afterwards these multiresistant and virulent bacteria may easily spread to other patients in the hospital setting, particularly those who have had their own normal flora impaired by broad-spectrum antibiotics. Traditional infection control measures like hand disinfection and isolation procedures may delay this process, but in the long run they will not be successful, partly because the inoculum necessary for the spread of resistance to a predisposed patient is extremely small, partly because the effectiveness of infection control measures may be reduced by compliance problems. Nature has provided microorganisms with a formidable capability to develop and spread resistance genes. We have to realise that we cannot win the race against microbial resistance genes by introducing new and still more potent antibiotics. The only way forward is to restrict the use of antibiotics and to use antibiotics in a more target oriented way.

THE RESISTANCE SITUATION IN DENMAR

Compared with most other countries, Denmark has few problems with multiresistant hospital-acquired organisms. For instance, the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is still below 1% (10), and *Klebsiella* with extended spectrum betalactamases has only been described sporadically (11). Danish intensive care units have fewer resistant organisms than ICUs in other European hospitals (12). This relatively low frequency of resistance may be ascribed to a low consumption of antibiotics, in particular of broad spectrum agents such as cephalosporins, carbapenems and fluoroquinolones. Overall, the antibiotic consumption in Danish hospitals is only half of the consumption in US hospitals of

comparable size and specialisation degree (13). We do not know in detail, why Danish hospitals have managed to keep antibiotic consumption at a low level, and thereby avoid the resistance problems that characterise most other hospitals in Europe. One important reason may be the way we have organised clinical microbiology.

CLINICAL MICROBIOLOGY IN DENMARK

Until the end of the 1950s most microbiological diagnostic work in Denmark was carried out by the State Serum Institute in Copenhagen. However, due to the rapid development of new antibiotics and the subsequent emergence of resistance problems, there was a growing need for microbiological diagnostics, and from the beginning of the 1960s it was decided to build up microbiology units in the larger county hospitals. The philosophy behind this decentralisation of microbiology was to put up diagnostic facilities as close to the patients as practically possible, in order to make diagnostics more easily available to clinicians, an speed up the demonstration of infectious organisms and their antimicrobial susceptibility. From the very beginning it was decided that these new clinical microbiological departments should be run by medical doctors, because they were the only persons, who could at the same time be responsible for laboratory work and participate in the treatment of patients and prevention of hospital-acquired infections.

Today there are clinical microbiological departments in all the main county hospitals. Each laboratory covers a background population of about 250,000-500,000 individuals, and serves both the hospitals in the area and the local general practitioners. They are staffed both with medically trained clinical microbiologists and laboratory technicians. Most of the laboratories offer a 24-hour service with a clinical microbiologist on call outside ordinary working hours. Emphasis is put on analyses that have immediate therapeutic consequences for the patients. The diagnostic methods comprise microscopy, culture, and detection of microbial antigens and DNA, whereas serology is usually left to centralised laboratories. The local clinical microbiology laboratories have a close collaboration with reference laboratories, which are centralised at the State Serum Institute in Copenhagen.

The integration of clinical microbiological laboratories in hospitals ensures a rapid diagnosis of infectious diseases, but in itself this is not enough to

ensure a rational use of antibiotics. Microbiological test results may be quite complex and often require clinical interpretation in order to be useful as a basis for antibiotic prescribing. Therefore it is essential to have a close contact between the clinical units and the microbiology laboratory. The key person to effect this contact is the clinical microbiologist. In Denmark clinical microbiologists are medical doctors, who have had a basic clinical training in addition to their education in laboratory medicine (table 2).

The working field of the clinical microbiologist comprises three major areas: Microbiological diagnostic work in the laboratory, advice to clinicians about treatment of infected patients, and infection control. In the laboratory the clinical microbiologist takes part in the daily diagnostic work, partly to be informed about patients, partly to supervise the work performed by technicians. On basis of the bacteriological test results the microbiologist will advise the clinicians how to treat patients with antibiotics. This may be done by telephone contacts, by visits to the bed units, or by participation in weekly clinical conferences. Formally he is only an advisor, it is the clinician who has the power to decide. However, the influence of the clinical microbiologist is quite great, partly because he is a well-known person from his frequent visits to the clinical units, and partly because he has got the same educational background as the clinicians. This close contact between the microbiology laboratory ensures a balanced prescription of antibiotics, taking into account both the patients' acute need for treatment, and the long-term need for prevention of resistance development in the hospital microbial flora.

EDUCATIONAL PROGRAMMES AND AUDITS

Clinical microbiologists also contribute to rational use of antibiotics in their local hospitals by running educational programmes for hospital employees, and by working out antibiotic guidelines. On basis of guidelines they may run audits, which can have significant impact on prescribing practises. This may be illustrated by the following example (14):

In 1995 we performed an audit of antibiotic prescribing in our hospital. In brief it consisted of three elements:

1. In close collaboration with our clinicians we worked out new guidelines in antibiotic prescribing covering the whole hospital. (The guidelines are

available on the Internet under the address:

<<http://hvidovre.hosp.dk/afdelinger.htm>>.)

2. We held mini-courses in antibiotic prescribing for all new appointed doctors and nurses once a month.
3. And finally we designed a special programme for the orthopaedic surgery department: On a given day every third month we registered all antibiotic prescriptions and compared them with the guidelines. All aberrant prescriptions were presented to and discussed with the clinicians at staff meetings held after each registration.

The audit had significant impact on the consumption of antibiotics in the orthopaedic surgery department, as illustrated in Table 3. Compared with the rest of the hospital, significant reductions were obtained for eight of the nine antibiotics listed. Overall the consumption went down by 20%. Most of this reduction was obtained by securing that treatment courses did not continue for time than recommended. By contrast, we were unable to influence antibiotic consumption in the rest of the hospital, except for slight reductions in the consumption of cephalosporins and macrolides. The conclusion that could be drawn from this project was that guidelines as such have little influence on antibiotic consumption, however, in combination with a periodic registration of prescriptions and feedback to the clinicians they may have significant effect. To be effective, education and audits must take place continuously, partly because young staff members often change positions, partly because good prescribing habits have a tendency to deteriorate over time.

MONITORING THE EFFECT OF ANTIBIOTIC POLICY

The formulation and supervision of the antibiotic policy of the hospital may take place in the local hospital drug committee, where the microbiologist has seat. In order to monitor compliance with recommended antibiotic guidelines it is essential for the drug committee to have access to data on antibiotic consumption in the single hospital departments. These data should be worked out yearly by the hospital dispensary and be presented in defined daily doses (DDD) for each antimicrobial agent. On basis of these data and data on antimicrobial resistance, the clinical microbiologist may have discussions

with the clinicians about their prescribing habits, and whether antibiotic recommendations need to be modified.

CONCLUSION

The presence in hospitals of medically trained clinical microbiologists, which take part in patient treatment and work in close contact with clinicians, is probably one of the main reasons, why most Danish hospitals have managed to keep the consumption of broad-spectrum antibiotics at a low level. Undoubtedly, this has prevented or delayed the spread of multiresistant organisms, and saved costs for treatment of hospital infections. Evidence suggests that further improvements in antibiotic prescribing can be obtained performance of audits.

Ref.	Patients	Antibiotics	Microorganisms	Association between consumption and resistance
1	Patients in an intensive care unit in a US hospital	Ceftazidim	<i>Enterobacter cloacae</i>	Increasing resistance after increasing consumption; decreasing resistance after restriction of consumption
2	Patients in an intensive care unit in Bahrain	3 rd generation cephalosporins + Aminoglycosides	<i>Klebsiella pneumoniae</i> with plasmid mediated extended spectrum betalactamases and resistance to aminoglycosides	Increasing resistance after increasing consumption of 3 rd generation cephalosporins; decreasing resistance after restriction of consumption of cephalosporins and aminoglycosides
3	Patients in a US hospital	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin and methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Rapid development of ciprofloxacin resistance in MRSA after introduction of ciprofloxacin
4	Patients treated for acne vulgaris in general practice in Denmark	Tetracycline	<i>Escherichia coli</i> resistant to tetracycline and several other antibiotics	Increasing prevalence of multiresistant <i>E. coli</i> in intestinal flora during treatment; not present before start of treatment
5	Patients treated for skin and respiratory tract infections in general practice in Finland	Erythromycin	Erythromycin resistant haemolytic streptococci group A	Increasing resistance after increasing consumption; decreasing resistance after restriction of consumption

Table 1. Examples of documented associations between antibiotic consumption and antibiotic resistance

Table 2. Education of clinical microbiologists in Denmark (minimum requirements)

Medical School	6,0 years
Clinical training (full registration)	1,5 years
Specialist in clinical microbiology:	
1. clinical microbiology departments	2,5 years
2. Reference laboratories, State Serum Institute	2,0 years
3. Dpt. for epidemic infectious diseases	0,5 years
4. other relevant clinical departments	0,5 years
Total	5,5 years

Table 3. Effect of an audit on the consumption of antibiotics in Hvidovre Hospital 1995 (14). Figures for consumption are given in Defined Daily Doses (DDD) per 1,000 patients

	Orthopaedic surgery department		All other depts. in Hvidovre Hospital	
	1994 (DDD/ 1,000 pts)	1995 (% of 1994)	1994 (DDD/ 1,000 pts)	1995 (% of 1994)
Beta-lactamase sensitive				
penicillins (J01C E)	809	95 %	422	108 %
Beta-lactamase resistant				
penicillins (J01C F)	2.028	85 %	234	103 %
Broad-spectrum				
penicillins (J01C A+R)	398	52 %	668	100 %
Cephalosporins (J01D A)	236	53 %	132	85 %
Aminoglycosides (J01G B)	51	47 %	114	102 %
Quinolones (J01M A)	133	95 %	53	126 %
Macrolides (J01F A)	82	120 %	215	87 %
Fusidic acid (J01X C)	205	29 %	31	119 %
Sulphonamides (J01E B)	134	88 %	86	92 %
Total	4.076	80 %	1.955	100 %

KLINIČNI MIKROBIOLOG IN ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE

(povzela: Ana Zlata DRAGAŠ)

IZVLEČEK

Petdesetletna uporaba antibiotikov je pokazala, da imajo tudi stranske učinke in povzročajo razrast odpornih bakterijskih sevov. Bakterije postanejo odporne proti antibiotikom zaradi spontane kromosomne mutacije ali pridobitve genov rezistence od drugih bakterij. Če je frekvenca mutacije večja od 10^{-7} pri velikem številu bakterijskih kolonij v žarišču okužbe, je velika možnost, da se ob zdravljenju z antibiotikom razvije odpornost. Tak primer je *Enterobacter cloacae* in druge podobne bakterije z inducibilnimi b-laktamazami, ki pri monoterapiji razvijejo odpornost. Odpornost proti kinolonom lahko nastane tudi zaradi spontane kromosomne mutacije. Pnevmonoki, odporni proti penicilinu, prejmejo gene rezistence od ustnih streptokokov. Pri prenosu rezistence imajo pomembno vlogo plazmidi, transpozoni in integroni. Zlasti transpozoni se hitro vključujejo v kromosom in zunajkromosomne delce. Tako se zberejo geni, ki kodirajo več lastnosti, od odpornosti proti antibiotikom do virulenčnih dejavnikov, kot so na primer adhezini in IgA proteaze. To je izredno pomembno, ker zdravljenje bolnika z antibiotikom lahko povzroči koselekcijo teh lastnosti. Tako se v bolnišničnem okolju razvijejo večkratno odporni kloni skupaj z virulenčnimi dejavniki. In vitro študije so pokazale, da se *Klebsiella pneumoniae* z b-laktamazami razširjenega delovanja bolje prileplja za celice kot občutljivi sevi. S plazmidi se odpornost proti antibiotikom v bolnišnicah hitro širi. Imenujemo jo tudi infekcijska rezistenca. Uporaba vedno novih antibiotikov ne rešuje problema. Edina pot je omejitev in smiselna uporaba. Delno pripomorejo reševanju problema tudi higienski ukrepi, zlasti razkuževanje rok.

Na Danskem je relativno malo proti antibiotikom odpornih bakterij. Proti meticilinu odpornih zlatih stafilokokov (MRSA) je manj kot 1-odstotek, *K. pneumoniae* z b-laktamazami razširjenega delovanja je opisana le sporadično. Enote za intenzivno zdravljenje na Danskem imajo manj odpornih sevov kot podobne enote v evropskih bolnišnicah. Verjetno se na Danskem uporablja malo antibiotikov, malo cefalosporinov s širokim delovanjem, karbapenemov in fluorokinolonov. Poraba antibiotikov v danskih bolnišnicah je za 50-odstotkov nižja kot v ZDA.

Od leta 1960 dalje so začeli zaradi širjenja odpornosti bakterij proti antibiotikom, ustanavljati klinične mikrobiološke laboratorije v večjih bolnišnicah (prej je vse preiskave opravljal centralni Staatens Seruminstitut), da bi približali diagnostiko bolniku in zdravniku in pospešili odkrivanje infektivnih mikroorganizmov in njihove občutljivosti za kemoterapevtike. Take laboratorije naj bi vodili le zdravniki, ker so to osebe, ki lahko istočasno sodelujejo pri laboratorijskem delu, pri antibiotičnem zdravljenju in pri preprečevanju bolnišničnih okužb. Klinični mikrobiolog oskrbuje danes v posameznih regijah 250 000 do 500 000 prebivalcev v bolnišnični in zunajbolnišnični službi. Večinoma imajo laboratoriji 24-urno službo, ki izvaja mikroskopske preiskave, kultivacijo, odkrivanje mikrobnih antigenov in nukleinskih kislin. Referenčni laboratoriji in laboratoriji za imunološko serološke preiskave so vključeni v centralni Staatens Seruminstitut.

Klinični mikrobiologji so zdravniki, ki imajo osnovno klinično izobrazbo in dodatno izobrazbo v laboratorijski medicini. Klinični mikrobiolog je sicer svetovalec, vendar ima precejšen vpliv zlasti pri preprečevanju razvoja odpornih mikroorganizmov v bolnišnični mikrobnii populaciji.

V letu 1995 smo izdelali navodila o predpisovanju antibiotikov za celotno bolnišnico, imeli smo enkrat mesečno kratke tečaje za vse mlade zdravnike in medicinske sestre. Posebej smo se posvetili ortopedski kirurgiji, kjer nam je uspelo značilno zmanjšati uporabo osmih od devetih antibiotikov. Antibiotična navodila nimajo velikega vpliva na porabo antibiotikov, če ni občasne informacije o tej porabi in evidence o predpisovanju antibiotikov. Izobraževanje in preverjanje izobraževanja mora potekati redno, ker se osebje stalno menja. Antibiotično politiko v bolnišnici vodi komisija za zdravila, v kateri sodeluje klinični mikrobiolog. Komisija mora dobiti na razpolago podatke o porabi antibiotikov po posameznih oddelkih. Te podatke je potrebno letno predstaviti v obliki definiranih dnevnihi doz za vsako protimikrobno zdravilo. Na osnovi teh podatkov in podatkov o odpornosti mikroorganizmov lahko mikrobiolog svetuje kliniku, kaj je potrebno spremeniti pri uporabi antibiotikov. Tesni stik kliničnih mikrobiologov s kliniki je verjetno glavni razlog zakaj je na Danskem nizek odstotek proti antibiotikom odpornih bakterij.

References:

1. Ballow CH, Schentag JJ. Trends in utilization and bacterial resistance. Report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 37S-42S.
2. Wallace MR, Johnson AP, Daniel M, Malde M, Yousif AA. Sequential emergence of multiresistant *Klebsiella pneumoniae* in Bahrain. *J Hosp Infect* 1995; 31: 247-52.
3. Blumberg HM, Rimland D, Carroll DJ, Terry P, Wachsmuth IK. Rapid development of ciprofloxacin in methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1991; 163: 1279-85.
4. Mirler JK, Bak AL, Stenderup A, Zachariae H, Afzelius H. Changing patterns of plasmid-mediated resistance during tetracycline therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 388-91.
5. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Moutiala A, Helenius H, Lager K et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997; 337: 441-6.
6. Srgaard P. The epidemiology of antibiotic resistance in three species of the Enterobacteriaceae and the relation to consumption of antimicrobial agents in Odense University Hospital. [Thesis]. *Dan Med Bull* 1989; 36: 65-84.
7. Olesen B, Kolmos HJ, qrskov F, qrskov I. A comparative study of nosocomial and community-acquired strains of *Escherichia coli* causing bacteraemia in a Danish university hospital. *J Hosp Infect* 1995; 31: 295-304.
8. Martino PD, Sirot D, Joly B, Rich C, Darfeuille-Michaud A. relationship between adhesion to intestinal caco-2 cells and multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1499-1503.
9. O'Brien TF, Ross DG, Guzman MA, Medeiros AE, Hedges RW, Botstein D. Dissemination of an antibiotic resistance plasmid in hospital patient flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 537-43.
10. Westh H, Jarlrv JO, Kjersem H, Rosdahl VT. The disappearance of multiresistant *Staphylococcus aureus* in Denmark: changes in strains of the 83A complex between 1969 and 1989. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1186-94.
11. Hansen DS, Sirot D, Kolmos HJ. Betalaktamaser med udvidet spektrum hos danske *Klebsiella*-isolater. [Extended spectrum betalactamases in Danish *Klebsiella* isolates]. *Ugeskr Laeger* 1998; 160: 2261-2.
12. Fomsgaard A, Hriby N, Friis HM, Gahrn-Hansen B, Kolmos HJ, Schouenborg P et al. Prevalence and antibiotic sensitivity of Danish versus other European bacterial isolates from intensive care and hematology/oncology units. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 275-81.
13. Friis H, Mortensen N, Pinholt H, Schmidt K, Schouenborg P, Waarst S. Regional variation in the use of antibiotics in four Danish hospitals. *Infection* 1989; 17: 139-41.
14. Christensen LL, Rasmussen S, Kjersem HJ, Kolmos HJ. Kvalitetssikring af antibiotikabehandlingen pD Hvidovre Hospital: resultater fra et audit-projekt. [Audit of antibiotic prescribing in Hvidovre Hospital]. *Ugeskr Laeger* 1998; 160: 6345-8.

**INSPEAR -
MEDNARODNA MREŽA ZA
ODKRIVANJE IN PREPREČEVANJE
POJAVA BAKTERIJSKE
ODPORNOSTI PROTI
ANTIBIOTIKOM**

Marija GUBINA, Katja SEME

INSPEAR - MEDNARODNA MREŽA ZA ODKRIVANJE IN PREPREČEVANJE POJAVA BAKTERIJSKE ODPORNOSTI PROTI ANTIBIOTIKOM

Marija GUBINA, Katja SEME

POVZETEK

INSPEAR je mednarodna mreža, v kateri je povezano 110 individualnih centrov in 3 mreže. Nastala je v Centru za preprečevanje in kontrolo bolezni v Atlanti (CDC). Njen osnovni namen je pomoč pri koordinaciji pravočasnega mednarodnega znanstvenega in javno zdravstvenega odgovora ob pojavu določenih oblik bakterijske rezistence v posameznem centru, to je v bolnišnici in laboratorju, ki zanjo izvaja bakterijske preiskave. Da bi lahko celostno nadzirala pojav bakterijske rezistence, nudi mikrobiološkim laboratorijem in epidemiologom strokovno pomoč, programsko opremo in informacijsko povezavo preko mrežnega strežnika.

Ključne besede: mednarodna mreža, bakterijska rezistenca, nadzor, INSPEAR centri.

ABSTRACT

INSPEAR is an international network composed of 110 individual centers and 3 networks. It was founded by CDC in Atlanta. The basic purpose is to help to coordinate international scientific and public health response to emerging specific types of antimicrobial resistance stated in an individual center that is a hospital and its bacteriological laboratory in time. To monitor global sentinel events of antimicrobial resistance INSPEAR offers to microbiological centers and to epidemiologists professional support, new software and internet connection by list server.

Key words: international network, antimicrobial resistance, control system, INSPEAR centers.

UVOD

Kompleksna narava antimikrobne rezistence, nevarnost razširjanja rezistentnih mikrobov in občasni neuspehi pri nadzoru širjenja ter pojavljanja rezistentnih mikrobov v bolnišnicah zahtevajo uvedbo celostnega nadzornega programa. Obstaja več mrež, zlasti v zahodni Evropi, ki zbirajo podatke o občutljivosti bakterij. Pogosto se delovanje in poročanje raznih mrež tudi prekriva. Celovitega nadzornega sistema, ki bi vključeval razvite in razvijajoče se države ter okrepil mikrobiološke in epidemiološke centre v bolnišnicah po svetu pa še ni. Z idejo povezati delujoče sisteme nadzora bakterijske rezistence in vključiti razvite individualne bolnišnične centre, ki bi želeli sodelovati v kontrolni mreži, je začel nastajati sistem INSPEAR. Razvoj tega sistema naj bi potekal postopoma, odvisno od iniciative povabljenih sodelavcev in od sredstev, ki bi jih organizatorji sistema uspeli zbrati. V začetni fazi naj bi imele prioriteto pri vključevanju v celostni nadzorni program države srednje evrope.

INSPEAR – KAJ JE TO?

INSPEAR je prostovoljno združenje, sistem, ki predstavlja nastajajočo mednarodno mrežo, ki uvaja postopke za zgodnje odkrivanje rezistentnih bakterij. Sistem je dobil današnjo podobo septembra leta 1998 na ustanovnem sestanku v Centru za preprečevanje in kontrolo bolezni v Atlanti (CDC). Na ustanovnem sestanku, kjer so bili prisotni vodje nekaterih evropskih mrež, ki nadzirajo bakterijsko rezistenco in gostje iz srednje Evrope, ki jih je povabil organizator, je prof. Herve Richet predstavil idejo in cilje INSPEAR-ja ter prikazal tudi rezultate iz vprašalnikov o proti meticilinu rezistentnem *Staphylococcus aureus* (MRSA), ki jih je predhodno razposlal v različne bolnice in mikrobiološke laboratorije v mnoge države.

INSPEAR združuje klinične mikrobiologe, specialiste za infekcijske bolezni; strokovnjake za antibiotično rezistenco, bolnišnično epidemiologijo in računalništvo; predstavnike ustanov za nacionalno zdravstvo ter državnih referenčnih laboratorijev.

Glavni cilji programa INSPEAR so:

1. vzpostaviti mrežo centrov, ki so pripravljeni prostovoljno sodelovati (INSPEAR centri);

2. vpeljati zgodnji opozorilni sistem za odkrivanje določenih rezistentnih mikrobov;
3. olajšati hiter prenos informacije o pojavu multi-rezistentnih mikrobov INSPEAR centrom in odgovornim zdravstvenim inštitucijam po svetu, ki so vključene v INSPEAR mrežo;
4. priskrbeti mikrobiološko in epidemiološko pomoč centrom, ki sami nimajo dovolj strokovnega znanja oz. možnosti za vodenje in izvajanje mikrobiološkega oz. epidemiološkega nadzora;
5. vzpostaviti povezave med državnimi in regionalnimi mrežami, ki zbirajo podatke o bakterijski rezistenci.

STRUKTURA

Do sedaj se je v INSPEAR priključilo 110 različno velikih bolnišnic in 3 mreže za nadzor bakterijske občutljivosti za antibiotike iz 33 držav. Da bi zagotovili učinkovit sistem zgodnjega odkrivanja bakterijske rezistence, je potrebno vključiti več bolnišničnih centrov, ker je število vključenih bolnišnic iz posameznih držav na splošno majhno in se med državami tudi razlikuje. INSPEAR želi vzpodbuditi vzpostavitev državnih in regionalnih mrež in jih vključiti v INSPEAR.

NAČIN DELOVANJA

1. Celostni nadzor

Lista dogodkov, ki jih INSPEAR globalno nadzira, se določi s konsenzom. Mednje prvenstveno sodi bakterijska odpornost proti antibiotikom, ki je pomembna z vidika javnega zdravstva. Pri sestavljanju te liste je potrebno upoštevati zmožnosti laboratorijev v posameznih centrih, pomen pojava rezistence za javno zdravstvo, pogostost infekcij z odpornimi mikrobi in dostopnost odgovarjajočih antibiotikov. Spisek nadzorovanih dogodkov bo občasno preoblikovan, kar bo tudi javno objavljeno. O spremembi liste bodo obveščeni tudi državni in mednarodni nadzorni centri.

2. Lokalni oz. regionalni nadzor

Lokalni nadzor predstavlja osebo, ki prva odkrije klinično pomembno bakterijsko rezistenco v določenem področju oz. regiji. Pomembno je, da vsak nov pojav rezistentnih mikrobov v bolnišnici, ki je vključena v INSPEAR mrežo, pravočasno opazimo, kar je naloga lokalnega nadzora. Taki

rezistentni bakterijski fenotipi so bili morda že opisani v nekem drugem področju oz. regiji, a so se pojavili oz. smo jih opazili tudi v bolnišnici, kjer mi izvajamo lokalni nadzor. Pogosto je mogoče razne oblike mikrobnе rezistence prepoznati pri rednem kontrolnem spremljanju infekcij, preden preidejo v endemično obliko. Odkritje določene vrste rezistentne bakterije zahteva usklajen odgovor lokalnih ali mednarodnih članic INSPEAR-ja.

3. Pomoč mikrobiologom in epidemiologom

Predvideno je, da bo mikrobiologom ponujena pomoč pri identifikaciji bakterij, določanju oz. preverjanju bakterijske rezistence, tipizaciji mikrobov, pri programih kontrole kvalitete dela in pri testiranju strokovnosti. Epidemiologom bo INSPEAR služil kot nadzorni sistem. Pomagal naj bi oblikovati in voditi študije, raziskovati epidemije, izvajati preventivne ukrepe in nuditi pomoč pri statističnih analizah. Predvidena je tudi strokovna pomoč v obliki usposabljanja na določenih izbranih ustanovah, kar pa zaenkrat še ni točneje opredeljeno.

4. Internet mreža in vključitev na strežnik

Da bi INSPEAR centri lažje medsebojno komunicirali in izvajali zastavljen program, je bila v februarju 1999 vzpostavljena povezava po internet omrežju s centrom v CDC v Atlanti. Mreža je vzpostavljena in nanjo se prijavijo vsi, ki želijo sodelovati v njej. V okviru strežnika je predvidena organizacija Epi Info diskusijske skupine, ki bo vzpostavljala neposredne stike med sodelavci. Vsekakor je vsak sodelujoči center lahko samostojno povezan v INSPEAR-ju, vendar pa je pri določenih aktivnostih potrebna tudi povezanost znotraj državnih okvirov.

5. Nadzor določanja bakterijske občutljivosti (testiranje strokovnosti)

Vsak sodelujoči center bo imel svojo kodo, s čemer bodo njegovi podatki varovani in dostopni le njemu, nacionalnem koordinatorju in CDC centru. Da bi lahko primerjali laboratorijske rezultate, in s tem tudi strokovnost posameznih laboratorijev, bodo v INSPEAR vključeni laboratoriji dobivali testne bakterijske seve. Tem sevom bodo določili občutljivost za antibiotike s takimi metodami, ki jih uporabljajo pri vsakodnevni rutinski diagnostiki. Ker je redno pošiljanje sevov iz CDC-ja zelo drago, jih bodo poslali le enemu centru v vsaki sodelujoči državi. Ta izbrani center bo INSPEAR-jev referenčni center in bo testne seve razdelil med centre na svojem področju. Rezultate in izpolnjen vprašalnik o postopku dela bo vsak center sam poslal v najkrajšem času (4 tedne po tem, ko CDC odpošlje seve) v CDC v INSPEAR center, od koder bodo vsi, ki bodo sodelovali, dobili

povratne informacije o rezultatih svojega dela, o svoji strokovnosti (proficiency testing) v šifrirani obliki.

6. Programski paket (Software Epi Info 2000 for Windows)

Na CDC pripravljajo izpopolnjeno programsko orodje za spremljanje epidemioloških dogajanj in nadzor bakterijske rezistence za potrebe INSPEAR-ja. Predvidoma naj bi bilo to orodje na voljo vsem že konec leta 1999.

ZAKLJUČEK

Razvoj strokovnih doktrin in dobra laboratorijska praksa sta nas vodila, da smo v Sloveniji že pred letom 1997 uvedli metode testiranja bakterijske občutljivosti po navodilih NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pennsylvania, ZDA). Ta pravila upoštevajo verjetno vsi laboratoriji v ZDA, in tudi v mnogih evropskih državah ter večina slovenskih laboratorijev, ki opravljajo mikrobiološko diagnostiko za bolnišnice.

Pred nami je ponudba za vključitev v INSPEAR, in s tem tudi v brezplačno testiranje naše dobre laboratorijske prakse in možnost biti deležen nekaterih strokovnih dobrin, ki trenutno še niso povsem definirane. Verjetno je tako sodelovanje marsikomu izziv. Izziv v tem, da začnemo sodelovati s tujimi mikrobiologi, da tudi sami dobimo vpogled v naše bolnišnice, za katere dnevno opravimo nepregledno množino preiskav. Pri tem delu se ob srečanju z rezistentnimi mikrobi pogosto zamislimo, s čim bodo naši zdravniki zdravili, če dopustimo, da bi se te bakterije neopazno in brez našega odziva razširjale med bolniki v bolnišnici, za katero opravljamo mikrobiološke preiskave.

Kogar zanima sodelovanje v INSPEAR sistemu, lahko dobi na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani vprašalnik, s katerim bo predstavil svoj center, torej bolnišnico, za katero opravlja bakteriološke preiskave in sebe. Povezovanje in uvajanje strokovnega nadzora je pot, ki nas bo spremljala v naslednjih letih.

Naslov prof. Richeja na CDC-ju:

Herve Richet, MD
Investigation and Prevention Branch, Hospital Infection Program
National Center for Infectious Diseases
Mail Stop E69
Center for Disease Control and Prevention
Atlanta, GA 30333, USA
Tel: 00 1 404 639 26 28, Fax: 00 1 404 639 64 59
E-mail address: hmr3@cdc.gov

Literatura:

Povzetek zapisnika ustanovnega sestanka INSPEAR-ja : Minutes of the International Nosocomial Surveillance Program for Emerging Antimicrobial Resistance (INSPEAR) Meetings.

**PROBLEM ŠIRJENJA PROTI
METICILINU ODPORNEGA
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

Tjaša ŽOHAR ČRETNIK

PROBLEM ŠIRJENJA PROTI METICILINU ODPORNEGA *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Tjaša ŽOHAR ČRETNIK

IZVLEČEK

Proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA) je najpogostejši in eden najpomembnejših povzročiteljev bolnišničnih okužb. Prevalenca MRSA narašča v večini držav in je posledica nedoslednega upoštevanja higienskih ukrepov in nepravilne in pretirane rabe antibiotikov. Pomen higiene rok, izolacijskih ukrepov in smotrne rabe antibiotikov v preprečevanju širjenja MRSA je dobro znan. Prispevek je zato posvečen osvetlitvi nekaterih drugih vprašanj, kot so pojavljanje MRSA v zunajbolnišničnem okolju, zakonitosti nosilstva MRSA, pomen in občutljivost nadzornih kultur, tako pri bolnikih kot zaposlenih, dekolonizacija nosilcev ter neželeni učinki ukrepov za preprečevanje razsoja te bakterije. Podatki o širjenju MRSA v domačem okolju so skopi. Epidemije so opisane med intravenskimi uživalci drog in v oskrbnih ustanovah. Nosilci, ki niso imeli predhodnega stika z bolnišnico, so redki. Nosilstvo MRSA lahko odkrijemo s pomočjo nadzornih kužnin tako pri bolnikih kot pri zaposlenih. Nosilstvo je povezano z večjim tveganjem za razvoj okužbe. Traja lahko tudi več let. Občutljivost nadzornih kultur je odvisna od izbranih mikrobioloških metod in izbora odvzemnih mest. Poskus izkoreninjenja nosilstva MRSA je utemeljen med epidemijo, pri ponavljajočih se okužbah pri posamezniku in pri določenih skupinah bolnikov (bolniki na hemodializi, CAPD, bolniki s HIV okužbo, bolniki z žilnimi katetri, operiranci). Nosilci med zaposlenimi so lahko vir epidemij. Presejanje le-teh je občutljivo področje, ker je povezano s pogosto neuspešnimi dekolonizacijskimi postopki, odsotnostjo z dela in psihičnimi obremenitvami. Zaradi izvajanja izolacijskih ukrepov se tudi pri bolnikih lahko pojavijo neželeni stranski učinki kot so padeč morale, zaskrbljenost, slabši potek rehabilitacije in vsi zapleti, ki so posledica po pravilu podaljšane ležalne dobe.

Ključne besede: MRSA, razširjenost, nosilstvo, nadzorne kulture, odpravljanje nosilstva

ABSTRACT

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has become a major nosocomial pathogen. The biggest proportion of epidemics of nosocomial infections all over the world are caused by MRSA. Its prevalence is increasing continually in the majority of countries. The importance of preventive measures such as hand hygiene, isolation precautions and prudent use of antibiotics are well known, so this article addresses some other but not less important questions like community acquired MRSA infections, carriage of MRSA, importance and sensitivity of screening cultures taken from patients and healthcare workers, importance of decolonisation procedures and also undesired effects which do appear during implementation of preventive measures. There are few data about community acquired MRSA infections. Outbreaks have been reported among intravenous drug abusers and in nursing homes. MRSA carriers with no previous contact with the hospital environment are rare. MRSA carriage can persist several years and is clearly associated with increased risk of developing MRSA infection. Carriage can be detected by the screening cultures taken from the patients and healthcare workers. The sensitivity of detection is affected by the methods used to process the screening swabs in the laboratory and by the choice of sampling sites. An attempt to eradicate colonization should be made during epidemic, in patients with repeating MRSA infections and in special groups of patients (those on hemodialysis, CAPD, with intravascular catheters, with HIV infection and those undergoing major surgical procedures). On the other hand management of colonized healthcare workers is a complex issue which requires besides decolonisation procedures also education, care and support. Special attention should also be paid to isolated patients who may suffer from depression, whose rehabilitation is hampered and suffer from all complications related to inevitably increased length of stay.

Key words: MRSA, epidemiology, carriage, screening cultures, decolonisation

UVOD

Tudi pri nas se soočamo z razsojem večkratno odpornih bakterij v bolnišničnem okolju. Med njimi si je prvo mesto priboril proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus*, ki je hkrati največkrat odporen tudi proti številnim drugim antibiotikom. V prispevku bo poleg osnovnih podatkov o razširjenosti MRSA osvetljenih nekaj vprašanj, ki so pogosto v senci obširnih razprav o vsesplošno sprejetih osnovnih higienskih ukrepih zoper širjenje MRSA.

RAZŠIRJENOST MRSA

Proti meticilinu odporni *staphylococcus aureus* se je pojavil leta 1961 v Veliki Britaniji in osvojil svet v dveh valovih. Prvi val je zajel predvsem evropske države in Avstralijo. Naravno odporne izolate so v istem časovnem obdobju opisali na Poljskem, v Italiji in Indiji. Proti meticilinu odporne seve so zaznali tudi v ZDA, vendar ni prihajalo do epidemij. Po spontanem padcu pojavljanja teh sevo v v sedemdesetih letih je v zgodnjih osemdesetih sledil drugi val, ki je na začetku zajel Avstralijo, ZDA in Irsko ter do današnjih dni osvojil ves svet (1). V številnih državah poročajo o stalnem porastu deleža MRSA med izolati *S. aureus*. V ZDA je delež MRSA porasel z 2,4% v letu 1975 na 29% v letu 1991 (2). Evropska raziskava, opravljena leta 1994 na 200 zaporednih osamljenih sevih *S. aureus* iz 43 evropskih laboratorijev je prikazala 32,5% povprečni delež MRSA. Države si slede od Nizozemske brez osamljenega seva (0%), Švice z 2,3%, Nemčije z 23,5%, Belgije z 27,5%, Španije z 39,2%, Francije z 46,3% ter Avstrije in Italije z 52,9% deležem MRSA (3). Raziskava o deležu bolnišničnih okužb v enotah intenzivne nege po Evropi (EPIC) je pokazala povprečni 60% delež MRSA osamljenih sevov, in sicer od držav brez osamljenih sevov (0%) (Danska, Nizozemska, Švedska in Luksemburg) do 81% v Italiji (4). Evropska raziskava o odpornosti osamljenih sevov iz hemokultur in urinov, opravljena v letu 1998 v 27 sodelujočih laboratorijih, je potrdila visoke deleže MRSA osamljenih sevov v južnem delu Evrope (41%), nižje v centralni Evropi (14%) in najnižje v severni Evropi (0,8%) (5). O najvišjem - 90% deležu MRSA poročajo med epidemijo na ortopedskem oddelku bolnišnice v Hong Kongu v letih od 1988 do 1994 (6).

Dežele z zavidljivo nizkimi deleži MRSA kot so Danska, Nizozemska, Švedska, Norveška (4) so se verjetno že ob prvem valu širjenja MRSA zavedle nevarnosti, učinkovito ukrepale in se ubranile drugega vala (7).

EPIDEMIOLOŠKI POMEN MRSA

S pojavom *S. aureus* z zmanjšano občutljivostjo za vankomicin (8,9) se uresničujejo napovedi o poantibiotični dobi. Ob vseh ostalih je to dokončen dokaz, da je boj zoper MRSA smiseln in nujen, čeprav celo v najuglednejših revijah zasledimo pomisleke o smotrnosti aktivnega iskanja nosilcev MRSA (10).

Čeprav številne študije niso uspele dokazati večje virulence MRSA v primerjavi z MSSA (11), pa le-ta vzbuja strah in spoštovanje, ker povzroča največ epidemij bolnišničnih okužb na svetu, ker okužbe z MRSA ne izpodrivajo okužb z meticilin občutljivim *S. aureus* (MSSA), ampak skupno število le-teh povečujejo, in ker se pri visokem deležu (11-60%) koloniziranih bolnikov v nadaljnjem poteku razvije okužba (11,12,13). Zdravljenje okužb z MRSA je zaradi skrajno zoženega izbora še učinkovitih antibiotikov manj uspešno in drago. Smrtnost zaradi bakteriemij, povzročenih z MRSA sevi, je dokazano višja od tistih, povzročenih z MSSA sevi (14). Vnos MRSA iz bolnišnic v domače okolje ter slabo poznavanje gibanja MRSA v populaciji sklone začarani krog prenosa te bakterije.

POJAVLJANJE MRSA V BOLNIŠNICI

Za pojav in širjenje MRSA v bolnišničnem okolju so odgovorni vnos MRSA od drugod, nezadostno upoštevanje higienskih načel ter prevelika in nepravilna raba antibiotikov. Za bolnišnično pridobljeni štejemo tisti primer kolonizacije ali okužbe z MRSA, ko je le-ta osamljen po 48 urah po sprejemu (12). Naše ukrepanje ob soočenju z MRSA je pogojeno z osnovno epidemiološko sliko v ustanovi in na posameznem oddelku. Prvi pogoj je, da takšno sliko o svoji ustanovi sploh imamo, kar je naloga mikrobiološkega laboratorija.

Največ znanja se je v preteklosti nakopičilo o obvladovanju epidemij in preprečevanju vnosa MRSA v "čiste" ustanove. Lastni iznajdljivosti ter težkim in odgovornim odločitvam pa so bili prepuščeni tisti, ki so se soočali z endemskim ali celo hiperendemskim stanjem (11).

Definicije epidemije (tudi tiste, ki je naložena na endemsko stanje) ter njeno štiristopenjsko obravnavanje so v letu 1998 natančno razčlenili v priporočilih za ZDA (15).

Najbogatejše izkušnje s preprečevanjem vnosa MRSA imajo severnoevropske države, ki z agresivnim presejanjem bolnikov ob sprejemu (zlasti iz drugih držav) in najodločnejšim ukrepanjem že ob pojavu enega samega primera uspešno vzdržujejo nizko prevalenco.

Najtrši oreh je endemsko stanje, ko se MRSA stalno pojavlja in je običajno zajetih 0,4 do 1% vseh zdravljenih bolnikov ter hiperendemsko stanje, ko se pojavlja pri >1% vseh zdravljenih bolnikov. (16). V doslej objavljenih poročilih so pogosto po začetnih poskusih izkoreninjenja MRSA iz ustanove obupali ter preusmerili napore v poostreno izvajanje osnovnih higienskih ukrepov. Prioriteto so namenili visoko ogroženim enotam. Kljub temu, da pozitivnih bolnikov niso izolirali v enoposteljnih sobah, niso doživeli ponovnega porasta incidence MRSA (17), ali pa so ob spremembi taktike celo zaznali pomembno zmanjšanje prevalence MRSA (6).

Najnovejša priporočila, sprejeta v Veliki Britaniji v letu 1998, (18) svetujejo, da se v endemskih razmerah osnovni higieni ukrepi enako strogo izvajajo na vseh oddelkih, dodatni pa glede na veliko, zmerno ali majhno ogroženost oddelka. Med oddelke z veliko ogroženostjo prištevajo intenzivne enote (za odrasle in otroke), oddelke za opekline, transplantacije, kardiovaskularno kirurgijo, travmatološke in ortopedске oddelke ter referenčne ustanove v celoti.

Zaradi pomembnosti v celoti povzemam osnovne ukrepe:

1. stalno sledenje pojavljanja MRSA;
2. pravilno umivanje in razkuževanje rok;
3. uporaba rokavic in predpasnikov pri stiku s telesnimi tekočinami, poškodovanimi mesti in kontaminiranim materialom;
4. ustrezna izolacija ob sumu in ob potrjeni nalezljivi bolezni, ki zahteva takšen ukrep;
5. obstoj priporočil za racionalno uporabo antibiotikov in njihovo izvajanje;
6. natančno izvajanje aseptičnih postopkov;
7. dosledno čiščenje oddelkov;
8. pravilno ravnanje z umazanim perilom;
9. pravilno ravnanje z odpadki;
10. izogibanje prenatrpanosti bolniških sob;
11. bolnike premeščamo le, če je to res potrebno;
12. vzdrževanje ustreznega števila in usposobljenosti osebja;
13. redno preverjanje upoštevanja in izvajanja sprejetih programov.

MRSA V DOMAČEM OKOLJU

Za MRSA še vedno velja, da ga pridobimo v bolnišničnem okolju in ga v domačem okolju nosimo naprej. Nosilci, ki niso imeli predhodnega stika z bolnišnico, so redki (1,19). Zunajbolnišnične epidemije so opisane v oskrbnih ustanovah in med intravenskimi uživalci drog (20,21,22). V poročilih o doma pridobljenih okužbah z MRSA, so dejavniki tveganja, ki bi lahko privedli do kolonizacije in okužbe, redkokdaj natančno opredeljeni (23). Če vemo, da je nosilstvo MRSA dolgo trajno in lahko traja celo nekaj let (24), je najpomembnejša slabost teh opisov, da ne iščejo dovolj natančno podatka o predhodni hospitalizaciji. V ZDA tako poročajo o izjemno visokem deležu doma pridobljenih MRSA okužb; 28-67% (20), prav tako v Kanadi; 62% (25), vendar štejejo za doma pridobljene vse tiste okužbe, pri katerih je bil MRSA izoliran v 48 urah po sprejemu, ne da bi predstavili podatke o morebitni predhodni hospitalizaciji. V Chicagu opravljena raziskava med otroci, sprejetimi na pediatrični oddelek, je ob natančnem iskanju dejavnikov tveganja pokazala porast incidence doma pridobljenih MRSA okužb brez znanih dejavnikov tveganja z 10 na 100000 sprejemov v obdobju od 1988 do 1990 na 259 na 100000 sprejemov v letih od 1993 do 1995 (23). Sevi MRSA, ki so povzročili te okužbe, so bili praviloma izolirano odporni proti meticilinu, torej niso bili multiploodporni, kar je značilno za v bolnišnici pridobljene seve (23).

Vidimo torej, da se z odpuščanjem MRSA pozitivnih bolnikov v domače okolje, možnim, čeprav redkim razsojem teh sevov v domačem okolju (14,26) ter kroženjem proti meticilinu naravno odpornih sevov v populaciji povečuje verjetnost sprejema MRSA pozitivnega bolnika v bolnišnično okolje. Nesporno velja, da je podatkov o pogostosti MRSA v populaciji premalo.

NOSILSTVO MRSA

Za MRSA klicenoštvo veljajo podobne zakonitosti kot za klicenoštvo z MSSA, vendar pa je nosilstvo MRSA dokazano povezano z večjim tveganjem za razvoj okužbe (11). Osnovno prebivališče obeh sta nosilci (7,11,13). Pogosto se naseli v žrelu, v pazduhah, v področju dimelj in presredka (12). Dejavniki tveganja za razvoj nosilstva so predhodna hospitalizacija, vstavljeni žilni katetri, preležanine, težke osnovne bolezni, predhodno zdravljenje z antibiotiki, bližina nosilca MRSA in zdravljenje v intenzivni enoti (18,27).

Nosilstvo je lahko prehodno ali dolgotrajno. Podatki o tem, kako dolgo je lahko MRSA klicenoštvu, se v raziskavah razlikujejo predvsem zaradi različnega opazovalnega obdobja. Tako avtorji opisujejo 69% perzistenco nosilstva po štirih tednih (21), 62% nosilstvo pri bolnikih, ponovno sprejetih največ eno leto po predhodni hospitalizaciji (28), povprečno 40-mesečno nosilstvo (24), pa tudi le 10% nosilstvo 6 mesecev po odpustu (29). Nekateri avtorji menijo, da ima količina MRSA v nosu napovedno vrednost za verjetnost spontane dekolonizacije. Opazili so 48% spontano dekolonizacijo v obdobju štirih tednov pri tako imenovanih lažjih nosilcih (MRSA je bil izoliran le s pomočjo obogatitvenih gojišč), pri obilnih nosilcih (MRSA je porasel direktno že na trdnih gojiščih) pa v istem obdobju v nobenem primeru ni prišlo do spontane dekolonizacije (21).

Dokazano je, da kožna obolenja in že najmanjše rane na koži vzdržujejo dolgotrajno MRSA klicenoštvu. Dolgotrajnejši nosilci so bolniki s traheostomo, ortopedskimi vsadki, bolniki z vstavljenimi katetri in dreni (29).

POMEN IN OBČUTLJIVOST NADZORNIH KULTUR

Vsa priporočila za obvladovanje širjenja MRSA obravnavajo odzvem nadzornih kužnin (16,18,30). Najpomembnejše mesto imajo med epidemijami, in kadar v ustanovi ni MRSA in preprečujemo njegov vnos od drugod, bodisi preko bolnikov, bodisi preko na novo zaposlenega osebja. V državah z nizko prevalenco MRSA menijo, da prav z agresivnim presejanjem bolnikov ob sprejemu (s tako imenovano "search and destroy" taktiko) vzdržujejo svoje stanje (29).

Z nadzornimi kulturami bi v idealnem primeru morali zaznati vse kolonizirane bolnike in osebje, čemur bi sledila izolacija in dekolonizacija. Iz več razlogov temu ni tako. Prvi problem je občutljivost mikrobioloških metod, drugi pa izbor optimalnih odvzemnih mest.

Po mikrobiološki plati že dolgo velja pravilo, da direktna nacepitev na trdna gojišča daje hitrejši rezultat, ni pa dovolj občutljiva. S pomočjo obogatitve zaznamo dodatnih 24 do 65% nosilcev (31,32,33), zato številni avtorji priporočajo uporabo obogatitvenih gojišč (14,34). Pogosto se ob neselektivnih obogatitvenih gojiščih uporablja slani bujon z različnimi dodatki, kot na primer aztreonam, ki preprečuje razrast Gramnegativnih bakterij. Izbor koncentracije NaCl je zelo pomemben, saj višje koncentracije podaljšujejo

čas, v katerem zaznamo rast, tudi na 48 ur, majhne inokulume nekaterih MRSA sevov pa popolnoma inhibira (35). Najnižja koncentracija, ki naj ne bi inhibirala nobenega seva, je 2,5% (35). Isti avtorji svetujejo, da laboratorij pred uporabo določene koncentracije v gojišču testira toleranco svojih sevov za NaCl.

Na hitrost zaznavanja MRSA v kužnini vpliva tudi izbor antibiotika v gojišču. Zamenjava meticilina z oksacilinom v gojišču podaljša omenjeni čas pri 32% sevov (31). Glede na omenjena opažanja naj v obogatitvena gojišča ne bi dodajali ne meticilina, ne oksacilina (18).

Zavedati se moramo, da z nadzornimi kulturami ne odkrijemo vseh nosilcev (36), hkrati pa tudi, da s sledenjem stanja le s pomočjo kliničnih vzorcev izgubimo 20-30% nosilcev (16). Pričakujemo lahko, da bomo zaradi skrajševanja ležalne dobe in vse bolj skope rabe mikrobioloških preiskav zaradi varčevanja, s pomočjo kliničnih vzorcev zaznali čedalje manj nosilcev MRSA (37). Z odvzemom brisa nosu odkrijemo po različnih poročilih od 78 (18) do 93% nosilcev (24). Zanimivo je, da se zlasti pri zaposlenih skoraj vedno najprej razvije kolonizacija v nosu (38). O občutljivosti drugih kombinacij odvzemnih mest se poročila razlikujejo (18,32). Praviloma se občutljivost povečuje z večanjem števila odvzemnih mest. Kombinacija brisa nosu in brisov morebitnih ran naj bi imela 100% občutljivost in 100% negativno napovedno vrednost (24). Za določeno število odvzemnih mest se tako odločimo glede na smiselnost agresivnega odkrivanja nosilcev in glede na razpoložljiva sredstva. Na Nizozemskem, kjer je prevalenca MRSA izjemno nizka, in so pri odkrivanju morebitnih nosilcev zelo dosledni, odvzamejo ob sprejemu bolnika, ki bi lahko bil nosilec, bris nosu, žrela, presredka, ran in kožnih lezij ter vzorec seča in izpljunka 3× v razmaku 24 ur (29).

ODVZEM NADZORNIH KUŽNIN PRI ZAPOSLENIH

Ena občutljivejših nalog v okviru preprečevanja razsoja MRSA v bolnišničnem okolju je odvzem nadzornih kužnin pri zaposlenih. Nesporno je odvzem utemeljen za pojasnjevanje MRSA epidemije in vedno, kadar z epidemiološko raziskavo ugotovimo povezavo med skupino okuženih/koloniziranih bolnikov ter osebjem (15,16,18). V ZDA o začasnem izločanju nosilcev med zaposlenimi z dela doslej niso dosegli soglasja (15).

V Veliki Britaniji so v skladu z leta 1990 sprejetimi priporočili odvzeli nadzorne kužnine pri vseh zaposlenih na močno ogroženem oddelku že ob pojavu enega ali več primerov izolacije MRSA, če prej ta bakterija na oddelku ni bila prisotna (34). Revidirana priporočila, ki so bila sprejeta 1998, omogočajo prilagodljivejši pristop k presejanju tako zaposlenih kot bolnikov (18). Med več let trajajočo epidemijo, povzročeno z EMRSA-16, ki je zajela 1087 bolnikov, so med osebjem zaznali 0,9% nosilstvo. Nosilci so pogosteje postali tisti, ki so negovali rane, okužene z MRSA, in zaposleni na geriatričnih oddelkih, kjer je bil tudi delež MRSA pozitivnih bolnikov večji. Iz dela so začasno izločili nosilce MRSA, zaposlene v intenzivnih enotah in operacijskih dvoranh, če niso bili kolonizirani le v nosu in perzistentne nosilce (pozitivne tudi po poskusu dekolonizacije). Na žalost usode 18 perzistentnih nosilcev niso pojasnili (38).

Opisana stopnja okužb pri MRSA koloniziranih zaposlenih je od 1,3% (38) do 2,9% (39).

Ker prispevek trajnih nosilcev MRSA med zaposlenimi k razsoju te bakterije ni natančno opredeljen, in ker ima presejanje zaposlenih pri obvladovanju epidemij omejeno vlogo (38), se zdi, da se te naloge lahko lotimo le, če smo sposobni odkritim nosilcem ponuditi ustrezno zdravljenje, izobraževanje, jim zagotoviti odsotnost z dela, ki ne bo škodovala njihovi poklicni usodi, in če vemo, kako bomo ravnali z nosilci, pri katerih nosilstva ne uspemo odpraviti.

ODPRAVLJANJE NOSILSTVA MRSA

Izkoreninjenje klicenoštva lahko dosežemo bodisi z lokalno, bodisi sistemsko aplikacijo antibiotikov. Za slednjo se odločimo izjemoma. Za poskus izkoreninjenja klicenoštva po sistemski poti lahko uporabimo le antibiotike, ki prehajajo preko nevnete sluznice. To so: rifampicin, natrijev fucidinat, trimetoprim, sulfonamidi, tetraciklini in ciprofloksacin (21). Zaradi možnega hitrega razvoja rezistence je smotrnejše uporabiti kombinacijo dveh antibiotikov (21,40).

Zanesljivo je dokazana koristnost izkoreninjenja MSSA klicenoštva pri bolnikih na hemodializi, CAPD, pri bolnikih s HIV okužbo in z žilnimi katetri ter pri operirancih (11). Poskus odpravljanja nosilstva MRSA je nesporen med epidemijami in pri ponavljajočih okužbah pri posamezniku (1,15,16,26).

Mupirocin velja za najučinkovitejše zdravilo za odpravljanje nosilstva MRSA v nosu (11). Preparat za intranazalno aplikacijo pri nas ni registriran. Del dekolonizacijskega protokola je sočasno umivanje kože in las z antiseptiki. Opisana uspešnost takšne kombinacije je od 54% (21,41), 79% (38) do 90% (42). Kadar je bolnik ali zaposleni nosilec tudi na koži in/ali žrelu in/ali kožnih lezijah ter ranah, je izkoreninjenje bistveno težje, priporočene sheme pa so podrobno razčlenjene v najnovejših angleških priporočilih, ki predvidevajo tudi ukrepanje ob neuspelem prvem poskusu izkoreninjenja klicenoštva (18). Naj posebej omenimo le nosilstvo v žrelu, ki je znan vir ponovne naselitve MRSA v nosu (38,43), zato v tem primeru svetujejo tudi sistemsko aplikacijo antibiotikov (18).

Nekritična in predolga raba mupirocina hitro privede do razvoja odpornosti (7,18,44). Nizka raven odpornosti za mupirocin ne vpliva na zdravljenje z 2% preparatom, drugače je z visoko ravnijo odpornosti (>256mg/ml). Med prvo opisano epidemijo s proti mupirocinu visoko odpornim EMRSA-3, ki je zajela 12 bolnikov in 11 zaposlenih, se je izkazalo, da je odpravljanje nosilstva teh sevov zelo težavno. Pri nekaterih pozitivnih osebah so bile potrebne do štiri ponovitve postopka z različnimi preparati in tudi sistemsko dajanje antibiotikov (40).

STRANSKI UČINKI UKREPOV ZA PREPREČEVANJE RAZSOJA MRSA

Strokovnjaki pogosteje opozarjajo na težave, s katerimi se srečujejo zaposleni in bolniki med izvajanjem izolacijskih in drugih ukrepov za preprečevanje razsoja MRSA. Pri zaposlenih srečujejo vnetja kože in alergije zaradi pogostega umivanja in/ali razkuževanja rok (45), stranske učinke zdravil, uporabljenih za lokalno in sistemsko dekolonizacijo, med katerimi je hujši zaplet ne tako redek pojav zlatenice po zdravljenju s kombinacijo rifampicina in natrijevega fucidinata (46), kar navaja avtorje k razmišljanju o etični plati dekolonizacijskih postopkov pri zaposlenih.

Pri bolnikih, potisnjenih v izolacijo, je opaziti padec morale, hudo zaskrbljenost tako bolnikov kot svojcev, slabši potek rehabilitacije in vse zaplete, ki so posledica po pravilu podaljšane ležalne dobe (47).

Izolacijski ukrepi lahko ob slabi organizaciji vodijo v slabšo zdravstveno oskrbo bolnika, nepoučeno osebe pa pri takšnem bolniku lahko vzbujajo dodatni strah.

ZAKLJUČEK

Po desetletjih neizprosnega boja še vedno nismo sposobni obvladati razsoja tako meticilin občutljivih kot proti meticilinu večkratnoodpornih sevov *S. aureus*. Vsekakor ne moremo le čakati na odkritje novih zdravil, na revidirana priporočila za obvladovanje širjenja okužb in na nove medicinske pripomočke z zmanjšanim tveganjem za okužbo. Grozeče soočenje s sevi, odpornimi proti vsem učinkovitim antibiotikom, nas sili v takojšnje, vendar preišljeno ukrepanje. Vsaka bolnišnica, ki se sooča z razsojem MRSA in ga želi zaježiti, mora najprej natančno poznati epidemiološko sliko po oddelkih, poiskati tiste z največjimi deleži MRSA pozitivnih bolnikov in najti vzroke za takšno stanje. Največ pozornosti bi vsaka ustanova morala posvečati higieni rok ter izvajanju izolacijskih ukrepov. Kolikor razmere dopuščajo, moramo omenjeni osnovni področji nadgraditi s sistemom odkrivanja nosilcev med bolniki in osebjem, določiti način sporočanja ob sprejemu, premestitvi in odpustu MRSA pozitivnega bolnika ter določiti, kdaj in kako se bomo lotili dekolonizacijskih postopkov. Ker učinkovito ukrepanje pogosto zahteva organizacijske spremembe, se moramo zavedati, da brez podpore vodstva na eni strani in jasnih pooblastil izvajalcem ukrepov ne moremo biti uspešni.

Literatura:

1. Ayliffe GAJ. The Progressive Intercontinental Spread of Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1997; 24: Suppl 1: 74-9.
2. Panililio AL, Culver DH, Graynes RP, Banerjees, Henderson TS, Tolson JS et al. Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* in US hospitals, 1975 – 1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 582-6.
3. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 50-5.
4. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive care (EPIC) study. *JAMA* 1995; 274: 639-44.
5. Dornbusch K, King A, Legakis N. Incidence of Antibiotic Resistance in Blood and Urine Isolates from Hospitalized Patients. Report from an European Collaborative study. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 281-8.
6. Adeyemi-Doro FAB, Scheel O, Lyon DJ, Cheng AFB. Living With Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*: A 7-Year Experience With Endemic MRSA in a University Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 765-7.
7. Casewell MW. The nose: an underestimated source of *Staphylococcus aureus* causing wound infection. *J Hosp Infect* 1998; 40: 3-11.
8. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135-6.
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin – United States, 1997. *MMWR* 1997; 46: 765-6.
10. Teare EL, Barrett SP. Stop the ritual of tracing colonised people. *BMJ* 1997; 314: 665-6.
11. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, Underlying Mechanisms, and Associated Risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 505-20.
12. Coello R, Glynn JR, Gaspar C, Picazo JJ, Fereres J. Risk factors for developing clinical infection with methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *J Hosp Infect* 1997; 37: 39-46.
13. Hartstein AI, Mulligan ME. Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*. In: Mayhall CG ed. *Hospital epidemiology and infection control*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 290-306.
14. Allen KD, Anson JJ, Parsons LA, Frost NG. Staff carriage of methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* (EMRSA 15) and the home environment: a case report. *J Hosp Infect* 1997; 35: 307-11.
15. Wenzel RP, Reagan DR, Bertino JS, Baron EJ, Arias K. Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: A consensus panel's definition and management guidelines. *Am J Infect Control* 1998; 26: 102-10.
16. Boyce JM. Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitals and Long – Term care Facilities: Microbiology, Epidemiology, and Preventive Measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 725-37.
17. Fazal BA, Telzak EE, Blum S, Turett GS, Petersen-Fitzpatrick FE, Lorian V. Trends in the Prevalence of Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* Associated With Discontinuation of an Isolation Policy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 372-4.

18. Ayliffe GAJ, Buckles A, Casewell MW, Cookson BD, Cox RA, French GL, Heathcock R, Humphreys H, Keane CT, Shanson DC, Slack R, Tebbs E. Revised guidelines for the control of methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. Report of a combined working party of the Hospital Infection Society and British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Hosp Infect* 1998; 39: 253-90.
19. Troillet N, Carmeli Y, Samore MH, Dakos J, Eichelberger K, DeGirolami PC, Karchmer AW. Carriage of Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* at Hospital Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 181-5.
20. Rosenberg J. Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the community: who's watching? *Lancet* 1995; 346: 132-3.
21. Hicks NR, Moore EP, Williams EW. Carriage and community treatment of methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*: What happens to colonized patients after discharge? *J Hosp Infect* 1991; 19: 17-24.
22. Berman DS. Community – acquired methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1994; 330: 1247-51.
23. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, Leitch CD, Daum RS. Community – Acquired Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* in Children With No Identified Predisposing Risk. *JAMA* 1998; 279: 593-8.
24. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 1123-8.
25. Embil J, Ramolar K, Romance L et al. Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* in testatory care institutions on the Canadian prairies 1990-1992. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 646-57.
26. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, Kauffman CA, Yu VL. Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*: A Consensus Review of the Microbiology, Pathogenesis, and Epidemiology With Implications for Prevention and Management. *Am J Med* 1993; 94: 313-28.
27. Monnet DL. Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* and Its Relationship to Antimicrobial Use: Possible Implications for Control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 552-9.
28. Rodier L, De Wit D. MRSA colonization rates of readmitted patients previously colonized or infected with MRSA. *J Hosp Infect* 1997; 35: 161-3.
29. Beaujean DJMA, Blok HEM, Weersink AJL, Verhoef J. Long – term methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage and tagging of patients records: in Utrecht you're not MRSA-positive for life. *J Hosp Infect* 1997; 37 : 338-9.
30. Boyce JM, Jackson MM, Pugliese G, Batt MD, Fleming D, Garner JS, Hartstein AI, Kauffman CA, Simmons M, Weinstein R, O' Boyle Williams C. Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA): A Briefing for Acute Care Hospitals and Nursing Facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 105-15.
31. Perry PL, Coombs GW, Boehm JD, Pearman JW. A rapid (20 h) solid screening medium for detecting methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1998; 40: 67-72.
32. Wagenvoort JHT, Werink TJ, Gronenschild JMH, Davies BI. Optimization of Detection and Yield of Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* Phage Type III-29. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 208-9.
33. Saitter RL, Wells LW. Selective staphylococcal broth. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2380-1.

34. Ayliffe GAJ, Casewell MW, Cooke EM, Cookson BD, Duckworth GJ, Keane CT, Marples RR, Philips I, Shanson DC, Simmons NA, Williams JD. Revised guidelines for the control of epidemic methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*. Report of a combined working party of the Hospital Infection Society and British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Hosp Infect* 1990; 16: 351-77.
35. Jones EM, Bowker KE, Cooke R, Marshall RJ, Reeves DS, MacGowan AP. Salt tolerance of EMRSA-16 and its effect on the sensitivity of screening cultures. *J Hosp Infect* 1997; 35: 59-62.
36. Girou E, Pujade G, Legrand P, Cizeau F, Brun-Buisson C. Selective Screening of Carriers for Control of Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in High-Risk Hospital Areas with a High Level of Endemic MRSA. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 543-50.
37. Cookson B. Is it time to stop searching for MRSA? *BMJ* 1997; 314: 664-5.
38. Cox RA, Conquest C. Strategies for the management of healthcare staff colonized with epidemic methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1997; 37: 117-27.
39. Duckworth GJ, Lothian JLE, Williams JD. Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*: report of an outbreak in a London teaching hospital. *J Hosp Infect* 1988; 11: 1-15.
40. Irish D, Teall A, Eltringham I, Pickett H, Farelly H, Reith S, Woodford N, Cookson B. Control of an outbreak of an epidemic methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* also resistant to mupirocin. *J Hosp Infect* 1998; 39: 19-26.
41. Philp R, McCann R, Rowland P. Follow up screening within the community needs clarification. *BMJ* 1997; 315: 57.
42. Mehtar S. New strategies for the use of mupirocin for the prevention of serious infection. *J Hosp Infect* 1998; 40: 39-44.
43. Cookson BP, Phillips I. Methicillin – resistant Staphylococci. *J Appl Bacteriol* 1990; 69: Suppl 19: 55-70.
44. Miller MA, Dascal A, Postnay J, Mendelson J. Development of mupirocin resistance among methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* after widespread use of nasal mupirocin ointment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 811-3.
45. Jefferson RD, Harrison J. Healthcare workers are at risk from policies for controlling MRSA. *BMJ* 1997; 315: 57-8.
46. Dance DAB, Cunningham R, Gaunt PN, Stewart VJ, Swales J. Environmental hygiene is an important part of control. *BMJ* 1997; 315: 59.
47. Peel RK, Stolarek I, Elder AT. Isolating patients with MRSA can have long term implications. *BMJ* 1997; 315: 58.

**KAKŠNE SO MOŽNOSTI
ZA RAZVOJ PROTI
VANKOMICINU ODPORNIH
ENTEROKOKOV**

Alenka ŠTORMAN

KAKŠNE SO MOŽNOSTI ZA RAZVOJ PROTI VANKOMICINU ODPORNIH ENTEROKOKOV

Alenka ŠTORMAN

IZVLEČEK

Enterokoki so prirojeno odporni proti številnim antibiotikom, ki se uporabljajo v bolnišnici, odpornost proti nekaterim drugim antibiotikom pa lahko tudi pridobijo. O enterokokih odpornih proti vankomicinu (VRE, iz angl. Vancomycin-resistant enterococci) so v Evropi prvič poročali leta 1986, v ZDA pa leto kasneje. Znani so štirje fenotipi (A, B, C in D). VRE so se zlasti v ZDA hitro širili znotraj posamezne bolnišnice in med njimi. Število bolnišničnih okužb povzročenih z VRE se v ZDA kljub ukrepom za njihovo preprečevanje povečuje. V Evropi je delež VRE še vedno nizek. Pretirana in napačna raba vankomicina, cefalosporinov in antibiotikov, ki delujejo na anaerobne bakterije, je dejavnik tveganja za okužbo z VRE. Enterokoki dolgo preživijo v okolju in na rokah osebja. Lahko kolonizirajo prebavila zdravstvenih delavcev in bolnikov. Nosilstvo je dolgotrajno in je stalen vir za kolonizacijo in nove okužbe. V ZDA se VRE pojavlja pretežno v bolnišničnem okolju, v Evropi so kolonizirani tudi zdravi nosilci v domačem okolju. Ta pojav povezujejo z uporabo glikopeptidnih pospeševalcev rasti v živinoreji.

Ključne besede: VRE, razširjenost, dejavniki tveganja, nosilstvo, glikopeptidni pospeševalci rasti

ABSTRACT

Enterococci are naturally (intrinsicly) resistant to a large number of antibiotics. In addition to their intrinsic resistances, enterococci possess a remarkable ability to develop new mechanisms of resistance. Vancomycin-resistant enterococci were first identified in Europe in 1986 and a year later in the USA. There are four phenotypes (A, B, C and D) of VRE. Nosocomial outbreaks with VRE have become increasingly common especially in USA. The measures to limit VRE spread have failed on occasion. An increased risk of VRE infection and colonization has been associated with previous vancomycin and multiantimicrobial therapy or both. Colonized and infected

patients represent sources for nosocomial infection. Environmental surfaces, medical equipment and supplies may become contaminated and serve as reservoirs for VRE in the hospital. In contrast to findings in Europe, VRE are not part of the routine human flora in USA. The use of glycopeptide growth promoters in Europe may have selected for VRE in animals and subsequently in humans.

Key words: VRE, epidemiology, risk factors, carriage, growth promoters

UVOD

Enterokoki so dolga leta veljali za relativno nevirulentne predstavnike endogene flore prebavil z majhnimi možnostmi za okužbo pri človeku. V zadnjih letih so postali kljub očitno majhni virulenci pomemben povzročitelj bolnišničnih okužb. Imajo številne lastnosti, ki jim omogočajo preživetje in povzročitev resnih okužb pri dovezetnih bolnikih. Nekateri VRE so hkrati odporni proti različnim antibiotikom. Okužbe z večkratno odpornimi sevi so povezane z večjo smrtnostjo.

ODPORNOST PROTI ANTIBIOTIKOM PRI ENTEROKOKIH

Enterokoki predstavljajo že zaradi svoje prirojene odpornosti proti številnim antibiotikom, pravi terapevtski izziv. Skoraj vsi klinični izolati so tolerantni za β -laktamske in glikopeptidne antibiotike in odporni proti nizkim koncentracijam aminoglikozidov (1).

Pri zdravljenju resnih sistemskih enterokoknih okužb je za doseganje baktericidnega učinka nujna kombinacija β -laktamskega ali glikopeptidnega antibiotika z aminoglikozidom (2). Pri enterokokih se ob prirojeni zlahka razvije pridobljena odpornost (tab1).

Tabela 1. Prirojena in pridobljena odpornost enterokokov proti različnim antibiotikom

Prirojena odpornost	Značilnosti
Penicilini	Toleranca, relativna odpornost
Cefalosporini	Zmanjšana afiniteta za PBP 4, 5, 6
Klindamicin	Nizek nivo odpornosti
Aminoglikozidi	Nizek nivo odpornosti
Trimetoprim sulfometoksazol	Odpornost in vivo
Pridobljena odpornost	
Makrolidi	Transpozon, plazmid
Tetraciklini	Transpozon, plazmid
Linkozamidi	Visok nivo odpornosti; plazmid ali transpozon
Kloramfenikol	Prenosljiva aciltransferazna aktivnost
Aminoglikozidi	Visok nivo odpornosti; transpozon ali plazmid
Penicilini (brez zaviralcev β -laktamaz)	Spremenjen PBP
Penicilini (z zaviralci β -laktamaz)	Sranspozon, plazmid
Vankomicin	Plazmid, kromosom
Kinoloni	Plazmid

MEHANIZMI ODPORNOSTI PROTI VANKOMICINU

Med medicinsko pomembnimi patogenimi mikroorganizmi so prav enterokoki prvi pridobili odpornost proti glikopeptidom (3). O enterokokih odpornih proti vankomicinu so prvič poročali v Evropi leta 1986, v ZDA pa leto kasneje (3, 4). Zlasti v ZDA so se VRE hitro širili znotraj posamezne bolnišnice in med ustanovami (5). Obstojajo bistvene razlike med Evropo in ZDA. Proti vankomicinu odporni enterokoki so v Evropi običajno občutljivi za ostale antibiotike, v ZDA pa so praviloma hkrati odporni proti večim antibiotikom (6).

Glede odpornosti proti vankomicinu so znani štirje različni fenotipi, ki so prikazani v tabeli 2.

Vankomicin in ostali glikopeptidni antibiotiki delujejo na enterokoke tako, da preprečujejo nastanek celične stene z vezavo na D-ala-D-ala končni del peptidoglikanskega prekursorja. Pri VRE je ta terminalni del samo D-ala ali D-ala-D-lac. Na tako spremenjen prekursor se vankomicin ne more vezati, zato ne prepreči sinteze celične stene. Če je prisoten tudi normalen D-ala-D-ala prekursor, bakterija ni popolnoma odporna proti vankomicinu (7).

Znano je, da se geni za odpornost proti vankomicinu prenašajo med predstavniki iste vrste, lahko pa se z enterokokov prenesejo tudi na nekatere druge bakterijske vrste. Zlasti zaskrbljujoča je nevarnost prenosa genov z VRE na proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA, iz angl. *Methicillin resistant S. aureus*).

Tabela 2. Odpornost proti glikopeptidom pri enterokokih

Fenotip	Odpornost proti vankomicinu	Odpornost proti teikoplaninu	Položaj genov	Bakterijska vrsta
Van A	visok nivo MIC ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$	odpornost MIC ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$	Plazmid	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. avium</i> , <i>E. durans</i> , <i>Arcanobacterium</i> , <i>Oerscovia</i>
Van B	različen nivo MIC 16 - 2048 $\mu\text{g/ml}$	občutljivost	Kromosom Plazmid	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. bovis</i>
Van C	nizek nivo MIC 8 - 16 $\mu\text{g/ml}$	občutljivost	Kromosom	<i>E. gallinarum</i> , <i>E. flavescens</i> , <i>E. casseliflavus</i>
Van D	visok nivo MIC ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$	nizek nivo MIC ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$	Kromosom	<i>E. faecium</i>

Za fenotip van A in van B je značilna inducibilna in prenosljiva odpornost proti vankomicinu. Pri fenotipu van C je odpornost intrinzična-neinducibilna. Van D fenotip, ki je podoben van B fenotipu, je bil odkrit šele pred kratkim (8).

RAZŠIRJENOST VRE

Kolonizacija in okužbe z VRE se pojavljajo povsod po svetu. Število okužb najhitreje narašča v ZDA, kjer so v letih od 1989 do 1993 zaznali porast od 0,3 % na 7,9 % (9). V letih 1995 do 1997 se je število osamljenih sevov enterokokov povečalo s 432 na 1482 izolatov, obenem se je povečal delež proti vankomicinu odpornih *E.faecium* od 28 % na 52 % (10). Schouten in sodelavci so z raziskavo, v kateri je sodelovalo 49 bolnišnic iz 27 držav, ugotavljali prevalenco VRE v Evropi. Zajeli so 4208 sevov enterokokov iz kliničnih vzorcev. Proti vankomicinu odpornih jih je bilo 89 (17 van A, 4 van B, 68 van C). Avtorji ugotavljajo, da je prevalenca VRE v Evropi še vedno zelo nizka. Van A fenotip se pojavlja v 0,3 % do 2,9 %, van B fenotip v 0,3 % do 2 % in van C fenotip v 0,4 % do 11,9 % (11). Podatki za posamezne države so prikazani v tabeli 3.

Tabela 3. Prevalenca fenotipov VRE v evropskih državah

Država	Delež VRE fenotipov (%)			Država	Delež VRE fenotipov (%)		
	Van A	Van B	Van C		Van A	Van B	Van C
Avstrija	/	/	0,7	Mađarska	/	/	1
Belgija	1	/	/	Nizozemska	/	/	0,4
Bolgarija	/	/	5	Norveška	/	/	1
Āeška	1	/	3	NemĀija	0,5	/	2,4
Danska	/	/	0,4	Poljska	/	/	0,5
Finska	/	1	/	Rusija	/	/	1,5
Francija	0,3	/	5,2	Slovaška	1	/	3,2
Hrvatska	/	/	1,1	Slovenija	/	2	/
Italija	1	/	0,7	Španija	/	/	0,4
Izrael	2	/	0,5	Švedska	/	0,3	/
Latva	/	/	11,9	TurĀija	/	/	11,6
Litva	/	/	4	Velika Britanija	2,9	/	1,5

DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA POJAV IN ŠIRJENJE VRE

Izvor in vzroki za hitro širjenje VRE v nekaterih okoljih še niso razjasnjeni. V bolnišnici so vir kolonizirani in/ali okuženi bolniki, kolonizirano zdravstveno osebje in kontaminirana bolnikova okolica ter predmeti. V zunajbolnišničnem okolju so vir VRE varovanci v različnih negovalnih ustanovah, zdravi nosilci in živila živalskega izvora. Številni avtorji so poročali o širjenju enega samega seva znotraj bolnišnice (11, 12, 13, 14, 15). Do širjenja istega seva med bolnišnicami je prišlo zaradi premeščanja bolnikov, nekateri primeri pa so ostali nepojasnjeni. V številnih raziskavah so poskušali opredeliti dejavnike tveganja za kolonizacijo in okužbo z VRE. Največkrat so omenjeni zdravljenje z vankomicinom, cefalosporini III. generacije, dolgotrajno bivanje v bolnišnici, težka osnovna bolezen, izpostavljenost invazivnim postopkom, sprejem na intenzivni ali onkološki oddelek, visoka stopnja kolonizacije z VRE med bolniki, zdravstvenim osebjem in sicer zdravimi ljudmi v populaciji. Mnenja o relativnem pomenu vsakega posameznega dejavnika so si zelo nasprotujoča (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22).

DEJAVNIKI V BOLNIŠNIČNEM OKOLJU

V preteklosti je veljalo, da je večina enterokoknih okužb endogenega izvora. Prenos z bolnika na bolnika je med prvimi opisal Zervos (23). Ugotovili so, da je več dejavnikov povezanih s pojavom in širjenjem VRE v bolnišnicah.

PRETIRANA IN NAPAČNA RABA ANTIBIOTIKOV

Zaradi spremembe normalne črevesne flore se lahko namnoži VRE, ki je bil v črevesju že prej prisoten v nizkem številu. Prav tako se lažje naseli VRE, ki smo ga zaužili iz okolja.

V številnih študijah so ugotovili, da povzroči povečana poraba vankomicina, cefalosporinov in antibiotikov proti anaerobnim bakterijam večje tveganje za okužbo ali naselitev z VRE. Zdravljenje s cefalosporini in antibiotiki, ki delujejo na anaerobe, omogoča prevlado enterokokom, vankomicin pa omogoči preživetje in razmnoževanje proti temu antibiotiku odpornim mutantam (10, 24). Številne epidemiološke in klinične raziskave

potrjujejo, da je najpomembnejši dejavnik tveganja za okužbo in/ali kolonizacijo z VRE uporaba vankomicina (12, 13, 18, 25, 26, 27). Poraba vankomicina v svetu se povečuje zaradi porasta okužb povzročenih z MRSA, uporabe v preventivne namene in neprimerne uporabe (28, 29). Podatki o porabi vankomicina v ZDA in nekaterih evropskih državah so prikazani v tabeli 4.

Tabela 4. Letna poraba vankomicina v ZDA in nekaterih evropskih državah (v kg / leto).

Leto	ZDA	Francija	Nemèija	Italija	Anglija	Nizozemska
1984	2000	200	21	26	47	9
1985	2600	300	26	29	50	8
1986	3700	300	40	43	64	14
1987	5000	324	84	69	81	21
1988	6000	416	145	83	83	19
1989	7600	830	165	105	128	23
1990	8299	807	213	168	133	36
1991	9794	875	245	213	144	38
1992	10690	857	354	232	178	45
1993	11364	1039	350	289	223	53
1994	11460	1151	371	408	271	55
1995	11279	1125	509	511	320	63
1996	11200	1222	629	598	349	60

* Tabela je povzeta po Kirst AH, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1303-1304.

ENTERALNA PREHRANA PRI BOLNIKI V ENOTAH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Enteralno hranjenje bolnikov v intenzivnih enotah predstavlja neodvisen dejavnik tveganja za pridobitev VRE (30). Vzrok ni kontaminirana hrana (31). Pri enteralnem hranjenju skozi cevko se zdravstveno osebje z rokami večkrat dotika pripomočkov. Vzrok bi lahko bil tudi v spremenjenem mikrookolju prebavil (21). Kljub tem spoznanjem enteralno prehrano zaradi ostalih prednosti še naprej priporočajo.

NOSILSTVO PRI BOLNIKI IN ZDRAVSTVENEM OSEBJU

Prisotnost proti glikopeptidom odpornih enterokokov v bolnišnici običajno zaznamo, ko povzročijo okužbo. Nепреpoznano nosilstvo sodi med najpomembnejše dejavnike, ki pripomorejo k prenosu VRE z osebe na osebo in njegovega širjenju znotraj bolnišnice (24). O obsegu nosilstva in kontaminacije lahko sodimo le, če preiskujemo nadzorne kužnine bolnikov, osebja in vzorce iz okolja. Stopnja kolonizacije bolnikov je odvisna od vrste oddelka. Jordens je našel VRE v 15 % vzorcev iz nefroloških enot, v 5 % vzorcev iz ostalih oddelkov in v 2 % vzorcev pri bolnikih iz splošne prakse (32). Stopnja kolonizacije je največja v intenzivnih, onkoloških, hematoloških in nefroloških enotah in se giblje med 5 in 58 % (13, 14, 15, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39). Ko delež z VRE koloniziranih bolnikov preseže prag, omejevanje rabe antibiotikov ne zajezi nadaljnjega širjenja te bakterije (6, 21).

Številni raziskovalci so proučevali kolonizacijo zdravstvenega osebja VRE med epidemijami. Wade je poskusno kontaminiral roke in ugotovil, da VRE na njih preživi 30 minut (40). Iz tega lahko sklepamo, da so roke zdravstvenega osebja člen pri prenosu enterokoknih okužb. V nadaljnjih raziskavah epidemij prisotnost VRE na rokah zdravstvenih delavcev niso uspeli vedno dokazati (2, 27, 41). Podobno velja za prisotnost v blatu (13, 27).

Nosilstvo VRE je lahko zelo dolgotrajno. Najdaljše trajanje o katerem poročajo različni avtorji, je bilo od 204 dni do 2 let (24, 42). Dolgotrajni nosilci povečujejo rezervoar VRE.

Zaenkrat še ni znan učinkovit način dekolonizacije, opisujejo le posamezne uspešne poskuse (43).

KONTAMINACIJA OKOLJA

Okolje bolnikov okuženih ali koloniziranih z VRE, je pogosto kontaminirano. V vzorcih iz okolja se je VRE nahajal v 7 % do 46 % (12, 14, 18, 31, 34, 39, 44, 45). Kontaminirani so bili: kljuka vrat, temperaturni list, tipke na EKG monitorju, žice EKG aparata, manšeta za merjenje krvnega tlaka, tla, EKG monitor, stojalo ob postelji, miza, cev ventilatorja, nočna omarica, posteljno perilo, bolnikova srajca (pižama), stetoskop, »trapez«, površine v sanitarijah. Zaskrbljujoče je, da so VRE našli po običajnem čiščenju še v 8

od 10 vzorcev površin (46). Okolje je najbolj kontaminirano, kadar imajo bolniki okuženi ali kolonizirani z VRE drisko. VRE zelo dolgo preživi na rokah, rokavicah in drugih površinah (47, 48). Ni razjasnjeno, kako pogosto je za okužbo ali kolonizacijo novih bolnikov odgovorno kontaminirano okolje. Zanesljivo so dokazali prenos VRE prek termometrov pri rektalnem merjenju telesne temperature (15, 49).

DEJAVNIKI V DOMAČEM OKOLJU

Sprva so menili, da je VRE omejen le na bolnišnično okolje in da se z odpusti VRE pozitivnih bolnikov širi v domače okolje. Šele, ko so VRE osamili pri bolniku, ki 6 mesecev pred okužbo ni bil v bolnišnici in ni dobival nobenih antibiotikov, so pričeli iskati druge vire (20).

V Evropi so VRE osamili iz številnih vzorcev, ki niso povezani z bolnišničnim okoljem. Proti vankomicinu odporne enterokoke so našli v odplakah, živalski hrani, živalskih iztrebkih, mesu in mesnih izdelkih (50, 51, 52, 53, 54, 55, 56).

K razširjenosti VRE med živalmi je pripomogla široka uporaba avoparcina, glikopeptidnega pospeševalca rasti, ki ga dodajajo živalski krmi. Enterokoke, ki so hkrati odporni proti avoparcinu in vankomicinu, so našli pri konjih in psih (8 %), piščancih (7 %) in prašičih (6 %) (57).

Hkrati je raslo število zdravih nosilcev v domačem okolju (58). Delež nosilcev VRE med prostovoljci in bolniki, ki dalj časa niso bili v bolnišnici, je v Evropi veliko večji kot v ZDA. V Evropi znaša 2 % do 12 % (32, 59, 60). V ZDA pri zdravih prostovoljcih VRE nosilstva niso zaznali (61, 62).

Razprave o prepovedi dodajanja antibiotičnih pospeševalcev rasti živalski krmi tečejo že več let. Odločitve so težavne, ker je potrebno upoštevati več vidikov. Nekatere države so se za takšno prepoved odločile že pred časom. Prepoved uporabe avoparcina velja na Švedskem od leta 1986, na Danskem od 1995, v Nemčiji od leta 1996. Evropska skupnost (EU) je takšno prepoved sprejela aprila 1997. Poleg avoparcina številne države omejujejo tudi uporabo drugih pospeševalcev. Virginiamycin je na Danskem prepovedan od januarja 1998, EU pa je prepovedala njegovo uporabo decembra 1998.

V Sloveniji ureja porabo pospeševalcev rasti Pravilnik o zdravstveni ustreznosti krme (63) Dovoljena je uporaba avilamicina, avoparcina, cink bacitracina, flavofofolipola, salinomicin natrija, monensin natrija, spiramicina, tilosin fosfata, virginiamicina, karbadoksa in olakvindoksa. V pripravi je sprememba pravilnika, ki bo predpisovala omejitve kot veljajo v EU. Podatkov o porabljenih količinah teh pospeševalcev za Slovenijo ni. Evidenco morajo voditi uvozniki, mešalnice krmil in porabniki (sporočilo veterinarske uprave Republike Slovenije).

UGOTAVLJANJE ODPORNOSTI PROTI GLIKOPEPTIDOM V KLINIČNO MIKROBIOLOŠKEM LABORATORIJU

Mikrobiološki laboratorij je odgovoren za pravilno ugotavljanje odpornosti proti glikopeptidnim antibiotikom pri enterokokih. Za ugotavljanje odpornosti lahko uporabi disk-difuzijsko metodo, agar-dilucijsko metodo, E-test in različne komercialne avtomatske in neavtomatske sisteme. Kriteriji za določitev območja občutljivosti pri nekaterih metodah so bili že večkrat spremenjeni, vendar še vedno ne omogočajo zanesljivega prepoznavanja odpornosti proti glikopeptidnim antibiotikom pri enterokokih (16). Raziskava Tenoverja in sod. je v ZDA pokazala, da je visok nivo odpornosti pravilno ugotovilo 96 % laboratorijev, nizek nivo pa le 17 % (64). Podobne rezultate je prikazal Snell za Anglijo (65). Težave se pojavijo pri sevih z nizko odpornostjo, medtem ko seve z visokim nivojem odpornosti večina laboratorijev pravilno prepozna. Vzrok za slabe rezultate je bila v ZDA uporaba komercialnih sistemov, v Angliji pa uporaba disk-difuzijske metode.

ZAKLJUČEK

Izkušnje kažejo, da je po pojavu prvih primerov širjenje VRE nepredvidljivo, lahko zelo hitro in neobvladljivo. Vsaka ustanova mora imeti na osnovi lastne

epidemiološke slike izdelana priporočila za preprečevanje širjenja VRE. Uspešni bodo ukrepi, ki bodo zmanjšali tveganje za kolonizacijo, prekinili prenos in odstranili izvore VRE. Ker so v Sloveniji znani le posamezni primeri, lahko z zanesljivim in hitrim odkritjem novih koloniziranih in/ali okuženih bolnikov ter takojšnjim ukrepanjem učinkovito preprečimo nadaljnje širjenje.

Literatura:

1. Facklam RR, Sahn DF. Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of clinical microbiology*, 6th ed. Washington: ASM, 1995: 1281-307.
2. Moelering RC Jr. Principles of antiinfective therapy. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995: 199-212.
3. 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.
4. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988; 1: 57-8.
5. Jones RN, Sader HS, Erwin ME, Anderson SC, and the Enterococcus study group. Emerging multiple resistant enterococci among clinical isolates. I. Prevalence data from 97 medical center surveillance study in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 21: 85-93.
6. Goosens H. Spread of vancomycin-resistant enterococci: differences between the United States and Europe. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 546-551.
7. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci. *Am J Med*. 1997; 101: 284-293.
8. Perichon B, Reynolds P, Courvalin P. VanD-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* BM4339. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2016-8.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States, 1989-1993. *MMWR* 1993; 42: 597-599.
10. Huycke MM, Sahn DF, Gilmore MS. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 239-49.
11. Schouten MA, Hoogkamp-Korstanje JAA, Kraak WAG, Bartels CJM, Roelofs-Wilemse HJGR, Voss A. 9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *J Infect Clin Microbiol* 1999; 5(3):121.
12. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, et al. Outbreak of multi-drug resistant *Enterococcus faecium* with transferable van B class vancomycin resistance. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1148-1153.
13. Handwerker S, Raucher B, Altarac D, et al. Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 750-755.
14. Karanfil LV, Murphy M, Josephson A, Gaynes R, Mandel L, Hill BC, et al. A cluster of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 195-200.
15. Livornese LL, Dias S, Samel C, Romanovski B, Taylor S, May P, et al. Hospital acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. *Ann Intern Med* 1992; 117: 112-116.
16. Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DCE. Current Perspectives on glycopeptide resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 585-615.

17. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: *Am J Infect Control* 1995; 23: 87-94.
18. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaler MA, Hwang T, Sanford MD, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteriemia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1126-1133.
19. Lam S, Singer C, Tucci V, Morthland VH, Pfaller MA, Isenberg HD. The challenge of vancomycin-resistant enterococci: a clinical and epidemiological study. *Am J Infect Control* 1995; 23: 170-180.
20. Gopal Rao G, Ojo F, Kolokithas D. Vancomycin-resistant gram-positive cocci: risk factors for faecal carriage. *J Hosp Infect* 1997; 35: 63-69.
21. Bonten MJM, Slaughter S, Ambergen AW, Hayden MK, van Voorhis J, Nathan C, Weinstein RA. The role of »colonization pressure« in the spread of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1127-1132.
22. Schentag JJ, Hyatt JM, Carr JR, Paladino JA, Birmingham MC, Zimmer GS, Cumbo TJ. Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and the importance of antibiotic management and infection control. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1204-14.
23. Zervos MJ, Dembinski S, Miksell T, Schaberg DR. High-level resistance to gentamicin in *Streptococcus faecalis*: risk factors and evidence for exogenous acquisition of infection. *J Infect Dis* 1986; 153: 1057-83.
24. Martone WJ. Spread of vancomycin-resistant enterococci: why did it happen in the United States? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 539-545.
25. Van der Auwera P, Pensart N, Korten V, et al. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly-glycopeptide resistant enterococci. *J Infect Dis* 1995; 173: 1129-1136.
26. Qale J, Landman D, Atwood E, Kreiswirth B, Wiley BM, et al. Experience with a hospital-wide outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Am J Infect Control* 1996; 24: 372-9.
27. Rubin LG, Tucci V, Cerenado E, Eliopoulos G, Isenberg HD. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hospitalized children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 700-705.
28. Kirst AH, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1303-1304.
29. Bates J. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection. *J Hosp Infect* 1997; 37: 89-101.
30. Weinstein JW, Roe M, Towns M, Sanders L, Thorpe JJ, Corey GR, Sexton DJ. Resistant enterococci: a prospective study of prevalence, incidence, and factors associated with colonization in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 36-41.
31. Slaughter S, Hayden MK, Nathan C, et al. A comparison of the effect of universal use of gloves and gowns with that of use of glove alone on acquisition of vancomycin-resistant enterococci in a medical intensive care unit. *Ann Intern Med* 1996; 125: 448-456.
32. Jordens JZ, Bates J, Griffiths DT. Faecal carriage and nosocomial spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 515-528.
33. Frankel DH. Resistant enterococci in California. *Lancet* 1994; 343: 1560.
34. Morris JG, Shay DK, Hebden JN, McCarter RJ, Perdue BE, et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. *Ann Intern Med* 1995; 123: 250-259.
35. Tucci V, Haran MA, Isenberg HD. Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in an adult and children's hospital. *Am J Infect Control*. 1997; 25: 371-6.

36. Goetz AM, Rihs JD, Wagener MM, Muder RR. Infection and colonisation with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an acute care Veterans affairs medical center: A 2-year survey. *Am J Infect Control* 1998; 26: 558-62.
37. Christenson JC, Korgenski EK, Jenkins E, Daly JA. Detection of vancomycin-resistant enterococci colonisation in a children hospital. *Am J Infect Control* 1998; 26: 569-71.
38. Montecalvo MA, de Lencastre H, Caraher M, Gerdis C, Chung M, Van Horn K, et al. Natural history of colonisation with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 680-685.
39. Montecalvo MA, Shay DK, Gerdis C, Petrullo C, Uman J, Rodney K, et al. A semiquantitative analysis of the faecal flora of patients with vancomycin-resistant enterococci: colonized patients pose an infection control risk. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 929-930.
40. Wade JJ, Desai N, Casewell M. Hygienic hand disinfection for the removal of epidemic vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and gentamicin resistant *Enterobacter cloacae*. *J Hosp Infect* 1991; 18: 211-218.
41. Bonilla HF, Zervos MA, Lyons MJ, Bradley SF, Hedderwick SA, Ramsey MA, et al. Colonisation with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Comparison of a long-term-care unit with an acute-care-hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 333-339.
42. Lai KK, Fontecchio SA, Kelly AL, Melvin ZS, Baker S. The epidemiology of fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 762-765.
43. Dembry LM, Uzokwe K, Zervos MJ. Control of endemic glycopeptide-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 286-292.
44. Boyce JM, Mermel LA, Zervos JM, et al. Controlling vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 634-637.
45. Wade JJ. The emergence of *Enterococcus faecium* resistant to glycopeptides and other standard agents: a preliminary report. *J Hosp Infect* 1995; 30: 483-493.
46. Lai KK, Kelly AL, Melvin ZS, Beliveau PP, Fontecchio SA. Failure to eradicate vancomycin-resistant enterococci in a university hospital and the cost of barrier precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 647-652.
47. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 577-81.
48. Wendt C, Wiesenthal B, Dietz E, Ruden H. Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3734-6.
49. Brooks S, Khan A, Stoica D, Griffith J, Friedman L, Mukherji L, Hameed R, Schupf N. Reduction in vancomycin-resistant *Enterococcus* and *Clostridium difficile* infections following change to tympanic thermometers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 762-765.
50. Klare I, Heier H, Claus H, et al. *Enterococcus faecium* strains with van A-mediated high-level glycopeptide resistance isolated from animal food stuffs and fecal samples of humans in the community. *Microbiol Drug Resist* 1995; 1: 265-272.
51. Klare I, Heier H, Claus H, Witte W. Environmental strains of *Enterococcus faecium* with inducible high-level resistance to glycopeptides. *FEMS Microbiol Lett* 1993; 106: 23-30.
52. Torres C, Reguera JA, Sanmartin MJ, Perez-Diaz JC, Baquero F. Van A-mediated vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. in sewage. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 553-561.
53. Bates J, Jordens JZ, Griffiths DT. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 507-516.
54. Chadwick PR, Woodford N, Kaczmanski EB, Gray S, Barrell RA, Oppenheim BA. Glycopeptide-resistant enterococci isolated from uncooked meat. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 908-9.

55. Quendau M, Ahrne S, Petersson AC, Molin G. Antibiotic-resistant strains of *Enterococcus* isolated from Swedish and Danish retailed chicken and pork. *J Appl Microbiol* 1998; 84: 1163-1170.
56. Klein G, Pack A, Reuter G. Antibiotic resistance patterns of enterococci and occurrence of vancomycin-resistant enterococci in raw minced beef and pork in Germany. *App Environ Microbiol* 1998; 64: 1825-1830.
57. Devrise LA, Ieven M, Goosens H, Vandamme P, Pot B, Hommez J, Hasebrouck F. Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2285-2287.
58. van den Bogaard, Mertens P, London NH, Stobberingh EE. High prevalence of colonisation with vancomycin- and pristamycin-resistant enterococci in healthy humans and pigs in the Netherlands: is the addition of antibiotics to blame? *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 454-456.
59. Gordts B, Van Landuyt H, Iven M, Vandamme P, Goosens H. Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2842-2846.
60. Endtz HP, van den Braak N, van Belkum A, Kluytmans AJW, Koeleman JGM, Spanjard M, 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: 3026-3031.
61. Coque TM, Tomayko JF, Rieke SC, Okhuysen PC, Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial, community and animal sources in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2605-2609.
62. Silverman J, Thal LA, Perri MB, Bostic G, Zervos MJ. Epidemiologic evaluation of antimicrobial resistance in community-acquired enterococci. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 830-832.
63. Pravilnik o zdravstveni ustreznosti krme. Uradni list R Slovenije 1996; 20: 1634-1645.
64. Tenover FC, Tokars J, Swenson J, Paul S, Spitalny K, Jarvis W. Ability of clinical laboratories to detect antimicrobial agent-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1695-1699.
65. Snell JJS, Brown DFJ, Perry SF, George R. Antimicrobial susceptibility testing of enterococci: results of a survey conducted by the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme for Microbiology. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 401-404.

**NAŠE IZKUŠNJE Z
β- LAKTAMAZAMI
RAZŠIRJENEGA SPEKTRA**

**Manica MÜLLER PREMUR, Veronika KRIŽAN HERGOUTH,
Marija GUBINA**

NAŠE IZKUŠNJE Z β -LAKTAMAZAMI RAZŠIRJENEGA SPEKTRA

Manica MÜLLER PREMUR, Veronika KRŽAN HERGOUTH, Marija GUBINA

IZVLEČEK

β -laktamaze razširjenega spektra (ESBL), ki hidrolizirajo cefalosporine 1., 2. in III. generacije ter monobaktame, so plazmidno kodirani encimi, ki jih najdemo pri enterobakterijah in jih po klasifikaciji Bush-eve uvrščamo v razred 2b'. Sumljivi za izdelovanje ESBL so izolati *Klebsiella sp.* in *Escherichia coli*, ki imajo manjše inhibicijske cone za cefalosporine III. generacije in monobaktame kot običajno, ki se ob dodatku klavulanske kisline povečajo. Za detekcijo ESBL uporabljamo test sinergije med parnimi antibiotičnimi diski ali dodatek klavulanske kisline diskom in E-test za dokazovanje ESBL. Pozitiven rezultat je povečanje inhibicijske cone med amoksicilinom s klavulansko kislino in enim ali več od ostalih antibiotikov oziroma med diski s klavulansko kislino in tistimi brez nje. Pri E-testu je pozitiven rezultat razmerje višje ali enako 4 med MIK-oma za antibiotik in antibiotik s klavulansko kislino. V naših laboratorijih za screening uporabljamo merjenje inhibicijskih con in test sinergije med parnimi antibiotičnimi diski, za potrjevanje pa E-test za ESBL. Z merjenjem inhibicijskih con smo pri bakteriji *Klebsiella sp.* v l. 1998 iz različnih kužnin izolirali od 15,4 % do 58,9 % proti cefotaksimu odpornih ali pa vmesno občutljivih izolatov, kar pomeni prisotnost ESBL in drugih mehanizmov odpornosti. Bakterija *Escherichia coli* pa je bila v letu 1998 odporna ali vmesno občutljiva za cefotaksim od 1,2 % do 6,5 %. Bakterije, ki izdelujejo ESBL, so se pojavljale v sputumih, na ranah, v hemokulturah, v trahealnih aspiratih in v urinu bolnikov v intenzivnih enotah, ki so prejemale širokospektralne antibiotike. Pogosto so bile množično odporne.

Ključne besede: β -laktamaze razširjenega spektra (ESBL); klasifikacija; detekcija; epidemiologija; klinični pomen; naše izkušnje

ABSTRACT

Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL's), which hydrolyze the 1st, 2nd and the 3rd generation of cephalosporins and monobactams are plasmid-

coded enzymes found in enterobacteria and classified according to Bush as class 2b' enzymes. Presumptive ESBL producers are isolates of *Klebsiella sp.* and *Escherichia coli* with smaller inhibition zones for 3rd generation cephalosporins and monobactams than usual, which are increased 5 mm or more by the addition of clavulanic acid. ESBL's are detected with the double disk synergy test or simply by adding clavulanic acid to the disks and with the ESBL E-test. Positive result is the increase of the inhibition zone at the surface between amoxicillin/clavulanic acid and one or more of the other disks or among those disks with clavulanic acid and those without it. In E-test positive result is the ratio 4 or higher between antibiotic and antibiotic/clavulanic acid combination. In our laboratories zone inhibition measuring and double disk synergy test are used for screening and E-test ESBL as the confirmation test. Resistance and intermediate susceptibility to cefotaxime, which reflect ESBL and other mechanisms of resistance, were in 1998 for *Klebsiella sp.* from 15,4 % to 58,9 % in different clinical materials and for *Escherichia coli* from 1,2 % to 6,5 %. ESBL positive bacteria were isolated from sputa, wounds, blood cultures, tracheal aspirates and urine of intensive care unit patients receiving broad spectrum antibiotics and were often multiresistant.

UVOD

β -laktamaze so bakterijski encimi, ki inaktivirajo β -laktamske antibiotike, tako da hidrolizirajo β -laktamski obroč. Danes jih poznamo več kot 190. Našli so jih pri mnogih bakterijskih vrstah. Ker jih je veliko, so jih poskušali klasificirati. Busheva jih je po funkcionalnih kriterijih razdelila v skupine od 1-4. Ambler jih je po strukturnih kriterijih (aminokislinske sekvence) razdelil v evolucijsko različne molekulske razrede A, B, C in D (Tabela 1). β -laktamaze v razredih A, C in D učinkujejo tako, da β -laktamski obroč odprejo s pomočjo serinskega estra, v razredu B pa s pomočjo cinkovih ionov. Nekatere kodirajo kromosomski, druge pa plazmidni geni (1, 2).

β -laktamaze razširjenega spektra (ESBL) so plazmidno kodirani encimi, ki jih najdemo pri enterobakterijah. Po klasifikaciji Busheve spadajo v skupino 2 b'. Izhajajo iz tudi plazmidno kodiranih β -laktamaz iz skupine 2 b, ki jo sestavljajo encimi TEM-1, TEM-2 in SHV-1. Ti hidrolizirajo peniciline in cefalosporine I. in II. generacije, ne pa cefalosporinov III. generacije (1-11). TEM-1 encim najdemo pri večini proti ampicilinu odpornih enterobakterij, pri bakteriji *Klebsiella* pa najdemo SHV-1 encim, ki je tu izjemoma na kromosomu (4-6). ESBL, od TEM-3 do TEM-29, SHV-2 do SHV-5, SHV-2a in SHV-7, so nastale tako, da je pri TEM-1, TEM-2 in SHV-1 encimih prišlo do substitucije ene same aminokislinske blizu aktivnega mesta encima. Novi encimi, ESBL, imajo višjo afiniteto za β -laktamske antibiotike, vključno s cefalosporini III. generacije, kot so cefotaksim, ceftriakson in ceftazidim ter z monobaktami, kot je aztreonam. Inhibira jih klavulanska kislina. ESBL so našli predvsem pri bakterijah *Klebsiella sp.*, *Escherichia coli*, pa tudi pri drugih rodovih enterobakterij, kot so *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Salmonella* in *Enterobacter* (1-10).

Glavni substrat za ESBL encime TEM-3, 4, 14, 18 in 19 je cefotaksim, za TEM-22 aztreonam, za ostale TEM encime pa ceftazidim. Tudi za SHV-2 in 3 je glavni substrat cefotaksim, za SHV-4 in 5 pa ceftazidim (4-6). Najprej so bakterije, ki izdelujejo ESBL, opisali v Nemčiji, nato pa še drugod po Evropi in na drugih celinah. Philippon poroča, da so v Evropi po uvedbi cefotaksima prevladovale SHV-2, SHV-3 in TEM-3, ki imajo za glavni substrat cefotaksim, po uvedbi ceftazidima pa so se pojavile tudi take ESBL, ki imajo za glavni substrat ceftazidim.

Čeprav je mutacija 2b encima najpomembnejša za nastanek ESBL, je stopnja odpornosti bakterije proti določenemu antibiotiku odvisna tudi od števila R-plazmidov, bla promoterja (začetnega dela gena za β -laktamazo, ki aktivira gen), od hitrosti izločanja encima v bakterijsko perioplazmo, permeabilnosti membrane in od vrste bakterije. Stopnja rezistence je odvisna tudi od vrste izoencima; tako so bili sevi, ki so izdelovali SHV-4, SHV-5 in SHV-7, bolj odporni kot tisti, ki so izločali SHV-2, SHV-2a ali SHV-3. Nekateri izolati pa izdelujejo celo po dve ali več različnih ESBL (6-8).

Cefalosporine III. generacije poleg ESBL razgrajujejo tudi kromosomske in plazmidne Amp C β -laktamaze (skupina 1 oziroma skupina C), ki so jih našli v nepomembnih količinah pri vseh enterobakterijah (2) (Tabela 1). Inducibilne pa so pri bakterijah *Enterobacter* sp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* sp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, itd., pri katerih jih najdemo v velikih količinah. Velike količine jih najdemo tudi pri derepresiranih mutantah teh bakterij (2, 6).

Cefalosporine III. generacije razgrajujejo tudi metaloencimi (skupina 3 oziroma skupina B) (karbapenemaze), najdeni pri *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas sobria* in *Bacillus cereus*. Imajo najširši razpon substratov med vsemi β -laktamazami, saj razgrajujejo še karbapeneme in so odporni proti inhibitorjem β -laktamaz. Njihovo aktivno mesto so cinkovi ioni (1-3).

MATERIAL IN METODE

DETEKCIJA ESBL

Bakterij, ki izdelujejo ESBL, z difuzijskim antibiogramom ne moremo vedno prepoznati (7-11). So lahko *in vitro* občutljive, vmesno občutljive ali pa odporne proti cefalosporinom III. generacije. Ker različne ESBL razgrajujejo različne substrate, je za ugotovitev ESBL priporočljivo testiranje in ugotovitev občutljivosti bakterij na več cefalosporinov III. generacije. V zadnjih navodilih NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) so naslednja priporočila: izolati *Klebsiella* sp. in *Escherichia coli*, ki imajo inhibicijske cone za cefpodoksim ≤ 22 mm, aztreonam ≤ 27 mm, ceftazidim ≤ 22 mm, cefotaksim ≤ 27 mm, ali ceftriakson ≤ 25 mm, ob dodatku klavulanske kisline pa se povečajo za 5 mm ali več, so sumljivi za izdelovanje ESBL.

Sumljivi so tudi, kadar je njihov MIK za cefpodoksim, ceftazidim, ali aztreonam ≥ 2 mg/ml. Izolati, ki izdelujejo ESBL, so lahko klinično odporni proti vsem cefalosporinom in proti aztreonamu. Lahko so odporni tudi proti aminoglikozidom in trimetoprim/sulfametoksazolu (13).

Za detekcijo ESBL potrebujemo zanesljive teste, kot so: test sinergije med parnimi antibiotičnimi diski, ali dodatek klavulanske kisline diskom, E-test za dokazovanje ESBL, tridimenzionalni test ali genetski testi. Pri testu sinergije na gojišče, na katero smo inokulirali kulturo bakterij, položimo disk, ki vsebuje amoksicilin s klavulansko kislino (20/10 mg), okrog njega pa v 20 do 30 mm razdalji razporedimo diske cefotaksima, ceftriaksona, ceftazidima in aztreonama (vsi po 30 mg). Pozitiven rezultat je povečanje inhibicijske cone med amoksicilinom s klavulansko kislino in enim ali več od ostalih antibiotikov. Pri dodatku klavulanske kisline antibiotičnim diskom dodamo po 10 ml klavulanske kisline koncentracije 1000 mg/ml in ugotavljamo povečanje inhibicijskih con za 5 mm ali več. Pri E-testu (AB Biodisk, Švedska) trak, ki vsebuje na eni strani rastoče koncentracije ceftazidima ali cefotaksima, na drugi strani pa rastoče koncentracije istega antibiotika z dodatkom 4 mg/ml klavulanske kisline, položimo na gojišče, na katero smo inokulirali kulturo bakterij. Pozitiven rezultat je razmerje večje ali enako 4 med MIK-oma za antibiotik in antibiotik s klavulansko kislino (13).

Z genetskimi testi, npr. s PCR, lahko pomnožujemo področje bla gena in dokažemo ključne mutacije, ki povzročijo nastanek ESBL SHV iz SHV-1. Dokazovanje ESBL TEM encimov na ta način je bolj zapleteno (14).

V naših laboratorijih za screening uporabljamo merjenje inhibicijskih con in test sinergije med parnimi antibiotičnimi diski, za potrjevanje pa uporabljamo E-test za ESBL.

REZULTATI

Bakterije rodu *Klebsiella* in vrste *Escherichia coli*, ki najpogosteje izdelujejo ESBL, smo v l. 1998 pogosto izolirali iz kliničnih vzorcev. Iz hemokultur smo izolirali 66 izolatov *Klebsiella sp.* in 168 izolatov *Escherichia coli*, iz ran 119 izolatov *Klebsiella sp.* in 250 izolatov *Escherichia coli*, iz sputumov 117 izolatov *Klebsiella sp.* in 81 izolatov *Escherichia coli*, iz trahealnih aspiratov 265 izolatov *Klebsiella sp.* in 153 izolatov *Escherichia coli* in iz urina 512 izolatov *Klebsiella sp.* in 2571 izolatov *Escherichia coli*.

Proti cefotaksimu odpornih ali vmesno občutljivih, kar pomeni prisotnost ESBL in drugih mehanizmov odpornosti, je bilo pri bakteriji *Klebsiella sp.* 36 (57,1 %) od 66 izolatov iz hemokultur, 21 (25,3 %) iz ran, 18 (15,4 %) iz sputumov in 156 (58,9 %) iz trahealnih aspiratov. Pri bakteriji *Escherichia coli* sta bila odporna ali vmesno občutljiva iz hemokultur dva izolata (1,2 %), iz ran pet izolatov (2,4 %), iz sputuma en izolat (1,2 %) in iz trahealnih aspiratov 10 izolatov (6,5 %). Izolati, ki so izdelovali ESBL, so bili pogosto odporni tudi proti aminoglikozidom in proti trimetoprim/sulfametoksazolu, redkeje pa proti kinolonom. Občutljivi so bili za imipenem. Največ smo jih našli pri bolnikih v enotah za intenzivno zdravljenje, ki so prejeli širokospektralne antibiotike, predvsem ceftazidim.

RAZPRAVA

Bakterije, ki izdelujejo ESBL, se pojavljajo tudi pri nas. Pogosteje so iz rodu *Klebsiella*, kot iz vrste *Escherichia coli* in iz drugih bakterijskih vrst. Klinični pomen z ESBL povzročene odpornosti ni jasan. Enotnih navodil o metodah za ugotavljanje ESBL in o sporočanju rezultatov še nimamo. Livermore poroča, da je z diskom ceftazidima (30 mg) pravilno prepoznal največ izolatov, ki so izdelovali ESBL, Vercauteren pa s ceftazidimom ni prepoznal TEM-4, TEM-12, SHV-2, SHV-3 in SHV-5 encimov (2, 10). Emery trdi, da je z diskom cefpodoksima (10 mg) pravilno prepoznal vse izolate, ki so izdelovali ESBL (2, 11). V študiji Vercauteren se je kot najbolj občutljiv posamezen indikator ESBL pokazal ceftriakson, s katerim je pravilno prepoznal 31 od 33 izolatov, ki so izdelovali ESBL (10). S testom sinergije med parnimi antibiotičnimi diski so dokazali vse TEM in SHV ESBL razen TEM-12. E-test je bil primeren za dokazovanje TEM encimov, razen TEM-12, slabši pa je bil za dokazovanje SHV encimov (7-10).

Detekcija ESBL mora biti pravilna, opravljena z vsaj dvema testoma. Menijo, da je potrebno za potrditev ESBL uporabljati E-test, ker je interpretacija tega testa manj subjektivna kot interpretacija testa s parnimi antibiotičnimi diski (10, 11). Napačno ugotavljanje prisotnosti ESBL je namreč enako škodljivo kot napačno ugotavljanje odsotnosti ESBL. Dokler ni na voljo več podatkov, je primerno sporočati vse izolate, ki izdelujejo ESBL, kot odporne proti vsem cefalosporinom in proti aztreonamu. Bolnike, ki nosijo te bakterije, je potrebno zaradi preprečevanja prenosa na druge bolnike izolirati v kontaktni izolaciji. Opisanih je namreč več bolnišničnih izbruhov okužb z bakterijami, ki izdelujejo ESBL, kar so potrdili s pulzno elektroforezo (7, 10, 12). Tudi geni za ESBL, ki so na plazmidih, se hitro širijo med mikroorganizmi (11). Številno

novih ESBL, ki jih določijo z ugotavljanjem izoelektrične točke, s substratnimi profili in s sekvenciranjem genov, še vedno narašča. Ker so se po uvedbi ceftazidima pojavile ESBL, ki imajo za glavni substrat ceftazidim, lahko sklepamo, da uvedba novih cefalosporinov vzpodbuja nastanek novih ESBL.

Skupina glede na strukturo (Ambler)	Funkcionalna skupina (Bush)	Inhibicija s klavulansko kislino	Substrati	Reprezentativni encimi ali gostitelji
C	1	Ne	Cefalosporini	Kromosomski encimi G+bakterij
A	2a	Da	Penicilini	Penicilinaze G+bakterij
	2b	Da	Penicilini, cefalosporini I., II. generacije	TEM-1, TEM-2, SHV-1
	2b'	Da	Penicilini, cefalosporini, I., II., III. generacije, monobaktami	ESBL TEM in SHV
	2c	Da	Penicilini, karbenicilin	PSE-1, PSE-3, PSE-4
	2e	Da	Cefalosporini	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
D	2d	Da	Penicilini, kloksacilin	OXA-1, PSE-2
B	3	Ne	Različni	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Bacillus cereus</i>
Nedoločeno	4	Ne	Penicilini	<i>Pseudomonas cepacia</i>

Tabela 1. Razvrstitev -laktamaz glede na strukturo (Ambler) in glede na funkcionalne lastnosti (Bush)

Literatura:

1. Bush K. Characterization of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 259-63
2. Livermore DM. β -Lactamases in clinical laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557-84.
3. Bush K. Classification of β -Lactamases: groups 2c, 2d, 2e, 3 and 4. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 271-6.
4. Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-spectrum β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1131-6.
5. Philippon A, Ben Redjeb S, Fournier G, Ben Hassen A. Epidemiology of extended spectrum β -Lactamases. *Infection* 1989; 17: 347-54.
6. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum β -Lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13 (Suppl 1): S 17-S 29.
7. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum β -Lactamases conferring transferable resistance to newer β -Lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 867-78.
8. Thomson KS, Sanders CC. Detection of extended-spectrum β -Lactamases in members of the family Enterobacteriaceae: comparison of the double disk and three-dimensional tests. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1877-82.
9. Štrumbelj I, Čretnik-Zohar T. Nova, preprosta metoda za ugotavljanje betalaktamaz razširjenega spektra pri bakteriji *Klebsiella pneumoniae*. In: Zbornik srečanja Sekcije za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije: Okužbe in zastupitve prebavil. *Gozd Martuljek* 1997:128-31.
10. Vercauteren E, Descheemaeker P, Ieven M, Sanders CC, Goossens H. Comparison of screening methods for detection of extended-spectrum β -Lactamases and their prevalence among blood isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in a Belgian teaching hospital. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2191-7.
11. Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended-spectrum β -Lactamases in a tertiary-care medical center. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2061-7.
12. Pena C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Linares J, Garrigosa F, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum β -Lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect* 1997; 35: 9-16.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 6th ed. Approved Standards M 2-A 6 (Suppl M 100-S). Villanova, Pa: NCCLS, 1999.
14. Mabilat C, Courvalin P. Development of oligotyping for characterization and molecular epidemiology of TEM β -Lactamases in members of the family Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2210-16.

**HIGIENA ROK V
MULTIDISCIPLINARNI
PEDIATRIČNI ENOTI
ZA INTENZIVNO TERAPIJO**

**Ana Zlata DRAGAŠ, Jožica MARIN, Marjeta ŠKERL,
Pavle KORNHAUSER, Meta DERGANČ,
Štefan GROSEK, Janez PRIMOŽIČ**

HIGIENA ROK V MULTIDISCIPLINARNI PEDIATRIČNI ENOTI ZA INTENZIVNO TERAPIJO

Ana Zlata DRAGAŠ, Jožica MARIN, Marjeta ŠKERL, Pavle KORNHAUSER,
Meta DERGANČ, Štefan GROSEK, Janez PRIMOŽIČ

IZVLEČEK

Naše raziskave problematike higijene rok so potekale v multidisciplinarni pediatrični enoti za intenzivno terapijo Kirurških klinik Kliničnega centra v Ljubljani.

Zanimalo nas je, kakšni so učinki mil in razkužil pri dnevnem delu in ali jih je mogoče ovrednotiti z metodami, ki se uporabljajo v načrtovanih laboratorijskih poskusih. Želeli smo tudi ovrednotiti stopnjo zaščite osebja in bolnikov pri uporabi medicinskih rokavic.

Za preizkus umivanja in razkuževanja rok smo uporabljali metodo avstrijskega in nemškega mikrobiološkega društva oziroma sporazumno doseženo evropsko ali CEN normo (CEN - Comité Européen de Normalisation), ki smo jo prilagodili za raziskave v praksi. Za preizkus prepustnosti rokavic za bakterije in viruse smo uporabljali metodo po Gerhardtu in lastno metodo.

Ugotovili smo, da pri enkratnem higienskem umivanju rok ni razlike med kontrolnim milom in razkužilnimi mili (s klorheksidin glukonatom, povidoniodidom in irgasanom DP 300). Vrednotenje z Wilxonovim testom razlike parov ni pokazalo statistično značilnih razlik. Razkuževanje s 70-odstotnim izopropanolom z dodatkom 2-odstotkov glicerola je značilno vplivalo na zmanjšanje bakterijske populacije na rokah. Pri razkuževanju smo vseeno dokazali na nekaterih rokah predvsem coxsackie in echo viruse, na katere 70-odstotni izopropanol ne deluje. Pri pojavu enterovirusov je učinkovit 90-odstotni etanol. Medicinske rokavice iz lateksa so bile v 5-odstotkih prepustne za tekočino, v 19-odstotkih za bakterije in v 87,5-odstotkih za viruse. Pri raziskavi kontaminacije rok in rokavic z bolnišničnimi bakterijami in virusi na primeru aspiracije traheje, je bila dokazana zaščitna vloga rokavic, možnost širjenja okužbe z njimi ob nepravilnem ravnanju in tudi možnost prepuščanja virusov.

Menimo, da je v enotah za intenzivno zdravljenje potrebno posvetiti veliko pozornost higieni rok, kamor sodi tehnika nedotikanja, umivanje in razkuževanje rok, nega rok in uporaba medicinskih rokavic. Doseženi strokovni sporazum naj bi upoštevale vse bolnišnice na svetu, zlasti pa enote za intenzivno zdravljenje.

Ključne besede: umivanje rok, razkužilna mila, razkuževanje rok, alkoholno razkužilo, medicinske rokavice, prepustnost, zaščita

ABSTRACT

Our investigations on hand hygiene were conducted in the multidisciplinary paediatric intensive therapy unit of Surgery of the University Medical Centre in Ljubljana. We were eager to know more about the efficiency of handwashing and disinfection at daily work in the unit. It was also our aim to get insight into the degree of protection of medical gloves for patients and health care workers.

The evaluation of handwashing and disinfection was conducted by the method of Austrian and German Microbiological Societies resp. now by consensus reached CEN (European Committee of Normalisation) norms. The permeability of gloves for microorganisms was tested by method of Gehardt and by our own.

The results showed no statistically significant difference by Wilcoxon pair test between microbicidal soaps and plain liquid Kalium soap. The microbial population on hands was significantly reduced after disinfection with 70-percent isopropanol. In spite of alcoholic disinfection on some hands remained enteroviruses, Echo and Coxsackie, which were not sensitive to isopropanol used. In such cases 90 percent ethanol is effective. The physical permeability of gloves tested was 5-percent of gloves tested, the permeability for bacteria 19-percent, for viruses 87,5-percent. Gloves, used at tracheal aspiration showed good protection for bacteria, but were in some cases permeable for viruses.

Strict attention should be paid to hand hygiene, which includes no touch technique, washing and disinfection of hands, hand care and use of gloves,

especially in intensive care and therapy units. The consensus should be accepted by all hospitals in the world with special care to intensive care units.

Key words: hand washing, microbicial soaps, hand disinfection, alcoholic disinfectant, medical gloves, permeability, protection

UVOD

Higiena rok je pomemben ukrep pri preprečevanju prenosa okužb v bolnišnicah. Pod tem pojmom razumemo sklop naslednjih postopkov:

- *tehnika nedotikanja;*
- *umivanje rok;*
- *razkuževanje rok;*
- *nega kože rok;*
- *uporaba medicinskih rokavic.*

Posebno pozornost posvečamo rokam v otroških in odraslih enotah za intenzivno zdravljenje in v urgentnih službah, kjer pomanjkljiva higiena lahko neposredno ogrozi bolnike in osebje, pa tudi njihove domače. V takem okolju je zaradi obilice dela in večkrat tudi pomanjkanja osebja veliko možnosti, da se enostavni ukrepi preprečevanja okužb v naglici pozabijo. Stalno obnavljanje znanja in razumevanja je zato osnova za pravilne zaščitne ukrepe pred okužbo pri diagnostiki, negi in zdravljenju različnih bolezni.

MIKROBNA POPULACIJA NA ROKAH

Mikroorganizme, ki naseljujejo kožo, lahko razdelimo v tri ali štiri skupine (Tab.1)

- *Stalno mikrobn*o populacijo, ki prebiva in se razmnožuje v povrhnjici. Odporna je na nizko količino vode na koži, na zaviralno delovanje prostih maščobnih kislin kožnih lipidov in na nižji pH (5,2-5,8), je pretežno grampozitivna in varuje kožo pred naselitvijo patogenih in oportunističnih mikroorganizmov.
- *Prehodno ali začasno mikrobn*o populacijo na rokah. To so mikroorganizmi, ki se na roke prilepijo ob stiku z drugimi bolniki, okoljem ali drugimi predeli lastnega telesa, zlasti s prenosom iz dihal ali prebavil. Normalni biotop z grampozitivno populacijo, antagonističnim delovanjem z bakteriocini ter lizocimom skuša preprečiti naselitev drugih vrst. Vendar je na koži vedno dovolj hranil na razpolago, da lahko majhne količine drugih vrst tam preživijo ali se celo razmnožujejo. Vlažne, nenegovane roke olajšajo naselitev gramnegativnih bakterij, suha okvarjena koža pa zlatega stafilokoka. Že nekaj minut zadrževanja je lahko dovolj, da ob stiku pride do prenosa s kože na kožo. Posebno pozornost je potrebno posvetiti odstranjevanju mikroorganizmov okoli in pod nohti, kjer se lahko ob površni higieni rok zadržijo tudi več dni.

Z rokami se prenašajo različni mikroorganizmi, ki se zadržujejo na rokah le začasno, razen bakterij, kot so zlati stafilokok, enterokok, gramnegativne bakterije, tudi virusi, glive, praživali in jajčeca črevesnih parazitov.

- *Prehodna populacija prevladujoče ene vrste*, če je koža izpostavljena stalno isti mikrobnii populaciji okolja z istočasnimi spremembami pogojev na koži (vlažnost, temperatura, pH, uničenje normalne populacije, okvare kože)
- *Povzročitelji bolezni*. Okvare kože zaradi kemikalij in razkužil, vnetja na rokah kot so dermatitisi, dermatomikoze, paronihija, furunkuloza povzročajo, da se na rokah naselijo različni mikroorganizmi, zlasti zlati stafilokok, piogeni streptokok, kandida in povrhnji dermatofiti. Osebe z nalezljivimi vnetji na rokah ne smejo negovati bolnikov ali delati na rizičnih oddelkih ali pri aseptičnih postopkih, četudi bi si oblekli zaščitne rokavice. Take roke so ne le prenašalke, temveč tudi vir patogenih mikroorganizmov.

NAŠE RAZISKAVE NA PODROČJU HIGIENE ROK

Pogosto so se zdravniki in medicinske sestre iz multidisciplinarnе pediatrične enote za intenzivno terapijo (EIT) Kirurških klinik Kliničnega centra (KC) v Ljubljani, ki so vedno zelo pozorno spremljali nova spoznanja s področja bolnišnične higijene, zanimali za izboljšave pri higieni rok. Tuji podatki iz načrtovanih laboratorijskih raziskav, ki smo jih skušali posredovati ob svetovanju in izobraževanju, so bili ob obilici dela nekoliko odmaknjeni od dnevnega utripa v pediatrični enoti za intenzivno zdravljenje. Zato nas je tudi zanimalo, kakšni so učinki mil in razkužil pri dnevnem delu in ali jih je mogoče ovrednotiti z metodami, ki se uporabljajo v načrtovanih poskusih testiranja razkužilnih mil in alkoholnih razkužil v laboratoriju. Povečana uporaba rokavic pri dnevnem delu v enotah za intenzivno zdravljenje nas je tudi vzpodbudila k različnim razmišljanjem, ki smo jih želeli ovrednotiti v raziskavah.

RAZKUŽILNO UMIVANJE ROK

Raziskave smo izvajali v EIT Kirurške klinike KC Ljubljana, kjer se zdravijo zelo bolni otroci z različnimi prirojenimi anomalijami, ki zahtevajo operativno zdravljenje, pogosto z okužbami spodnjih dihal in sepso. Večina teh otrok so bili življenjsko ogroženi novorojenčki, zreli in nedonošeni, 80-odstotkov jih je bilo priključenih na respirator. Izbira mil, razkužilnih mil ali alkoholnih razkužil je bila tu izredno pomembna, saj naj bi se osebe umivalo ali/ in razkuževalo

roke 5-10-krat v eni uri. Vsaka nenatančnost bi bila lahko usodna za male bolnike.

Najprej smo nadzorovali razkužilno higiensko umivanje rok (1-3). Vzorce za mikrobiološko preiskavo rok smo jemali z dunajsko metodo izpirka v petrijevki (4 -7), ki je predpisana za testiranje razkužil in razkužilnih mil v Evropi ter rezultate ovrednotili statistično z Wilcoxonovim testom, kot je zdaj tudi navedeno v evropskih normah - CEN-u (Comité Européen de Normalisation). Metodo smo prilagodili preizkušanju v pogojih vsakodnevnega dela. Osebe se je v času preizkusov uporabe in učinkovitost razkužilnih mil izključno umivalo le s preizkušanim milom in ni uporabljalo alkoholnih razkužil.

Rezultati teh raziskav so pokazali, da enkratno umivanje z razkužilnim milom številčno znižuje bakterijsko populacijo na rokah podobno kot kontrolno kalijevo milo (8), ki smo ga dali pripraviti posebej aseptično v lekarni kot kontrolni pripravek brez mikrobicidnih lastnosti (zdaj je to stalni kontrolni pripravek v CEN predpisu).

Tudi med preizkušanimi razkužilnimi mili ni bilo bistvenih razlik (tabela 2). Pri vseh preiskanih vzorcih z izpirkom v petrijevki, smo, čeprav v normah ni tega zahtevka, tudi količinsko določili vrste bakterij na rokah in odstopanja od normalne populacije. Tako smo lahko ugotovili, da je večkratno razkužilno umivanje s klorheksidin glukonatnim milom zmanjšalo prehodne bakterije, predvsem gramnegativne in zlati stafilokok, vendar ne vedno v takem odstotku kot bi bilo pričakovati. Izpostavljenost rok okužbi je v tej intenzivni izredno visoka. Četudi je sredstvo doseglo zahtevano zmanjšanje števila prehodnih bakterij za log 5, so dane vse možnosti, da nekaj bakterij na rokah ostane. To se zgodi bodisi zaradi prevelike kontaminacije, bodisi zaradi neupoštevanja tehnike (2) bodisi opustitve tega postopka iz urgentne stiske. V času raziskave v EIT se je pojavila nozokomialna okužba v obliki stafilokokne sepse, ki se je prek rok razširila od indeksnega bolnika še na tri druge dojenčke (skupaj štiri bolniki), kar je pokazala epidemiološka raziskava in potrdila laboratorijska (tabela 3). Na rokah je bilo med delom še vedno mogoče dokazati zlati stafilokok zaradi opustitve posamezne faze umivanja med delom, ali zaradi izredno velike okužbe rok. Ta primer je tudi pokazal, da sta poostrena higiena rok in razkuževanje z alkoholnim razkužilom pretrgala kontaktni prenos okužbe (9).

Ugotovili smo, da je za dnevno delo v pediatrični intenzivni enoti primerno umivanje rok z za kožo prijaznim milom, ki ga dopolnimo z alkoholnim

razkuževanjem. Roke, ki dajejo videz, da so čiste, razkužujemo le z alkoholnim razkužilom. Tako uničimo mikroorganizme neposredno na koži, preprečimo prenos okužbe, večinoma tudi zmanjšamo možnost alergičnih reakcij in okvar kože na rokah.

HIGIENSKO RAZKUŽEVANJE ROK

Higiensko razkuževanje rok (1- 4, 6)) smo nadzorovali z metodo izpirka v petrijevki (7), ko si je osebje intenzivne enote pred delom in med delom razkuževalo roke le z alkoholnim razkužilom - 70-odstotnim izopropanolom z dodatkom 2-odstotkov glicerola.

Rezultati so pokazali statistično značilno zmanjšanje bakterijske populacije na rokah neposredno po razkuževanju in po večkratnem razkuževanju med delom in uničenje začasno prisotnih bakterij (tabela 4).

Pri delu teh preiskav pa smo tudi iskali prisotnost respiratornih, enteričnih in herpesnih virusov na rokah (10) z metodo brisov v transportnem gojišču za viruse pred in po razkuževanju z izopropanolom (tabela 5 in 6).

Ugotovili smo, da je razkuževanje z izopropanolom učinkovito, če se izvaja redno in natančno. Zaostanek majhnega odstotka bakterij na rokah lahko razložimo s pomanjkljivo tehniko ali izpustitvijo razkuževanja v določeni fazi dela, enako tudi enkratno prisotnost herpes simpleks virusa po razkuževanju. Visok odstotek enteričnih virusov, echo in coxsackie, po razkuževanju pa je razumljiv, ker ti virusi niso občutljivi za izopropanol, pač pa je za njihovo uničenje na rokah potreben 90- odstotni etanol.

Razkuževanje rok je dejansko učinkovito in primerno za delo v intenzivnih enotah, ker alkoholno razkužilo uniči mikroorganizme neposredno na rokah, deluje hitro (30 sek do 1 min), je lahko dostopno, imamo ga ob bolniku, izognemo se tekanju k umivalniku in brizganju vode in z vodo razprševanju mikroorganizmov v okolje. Alkoholna razkužila za higiensko razkuževanje manj okvarjajo kožo, saj rok ni potrebno stalno močiti. Večinoma imajo tudi že dodana sredstva za nego rok. Upoštevati moramo, da so za razkuževanje z alkoholnim razkužilom potrebne čiste, vidno neonesnažene in suhe roke. Če pričakujemo pri bolnikih prisotnost enteričnih virusov, izbiramo alkoholno razkužilo z višjo koncentracijo etanola (običajno 80- odstotna, za enteroviruse 90-odstotna). Tudi pri razkuževanju upoštevamo predpisano

tehniko (2). Vidno umazane, s krvjo in bolnikovimi izločki onesnažene roke vedno tudi umijemo in nato še razkužimo.

NEGA ROK

Roke negujemo z losionom za nego v razdelilniku ali kremo v tubi za osebno uporabo. Negovalno sredstvo uporabimo le po umivanju rok, ko gremo na daljši odmor ali pred odhodom domov. Nikoli ne uporabljamo kremo ali losion med delom po umivanju, zlasti pa ne po razkuževanju rok. Naše izkušnje (neobjavljeni rezultati) s takoimenovano antiseptično kremo, ki jo je osebe uporabilo po alkoholnem razkuževanju rok, so pokazale, da je neposredno po uporabi število bakterij na koži ostalo isto. Že pol ure po uporabi se je število bakterij povečalo, več bakterij prehodne populacije se je prilepljalo na kožo. Negovalna sredstva so običajno dodana sredstvom za umivanje in razkuževanje rok in usklajena tako, da ne poslabšajo delovanja osnovnega sredstva.

MEDICINSKE ROKAVICE

S povečanjem uporabe rokavic po letu 1988 je nastalo vprašanje, katere rokavice izbrati za negovalne in terapevtske postopke v EIT. Istočasno nas je zanimalo, ali so medicinske rokavice, ki so bile na razpolago, prepustne za bakterije in viruse.

Fizikalno prepustnost (11) smo preizkušali s polnjenjem z vodo (300 do 1000 ml odvisno od velikosti rokavic), ki smo jo obarvali z metilenski modrilom ali fuksinom. Prepustnost smo opazovali v časovnih presledkih 1 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 1 ura, 2 uri, 3 ure, 4 ure, 6 ur in 24 ur. Takoj smo izločili rokavice iz polivinilklorida, ki so bile 100-odstotno prepustne za tekočino že v prvi minuti.

Pet odstotkov preizkušanih rokavic iz lateksa je bilo fizikalno prepustnih (za zrak in tekočino), zato smo se lotili preizkusa prepustnosti za bakterije in viruse. Za preizkus na bakterije smo uporabili metodo po Gerhardt (12), le da smo dodali razen referenčne bakterije proteus mirabilis ATCC 14153 še pseudomonas aeruginosa ATCC 15442. Prepustnost za viruse smo preizkušali po lastni metodi (13-15). Uporabili smo suspenzijo testnih sevov DWV (Deutsche Vereinigung für Viruskrankheiten), adenovirus tip II adenoid in aoliovirus tip 1 Mahoney.

Rezultati so nas presenetili (13,14,15). Prepustnost za bakterije je bila višja kot fizikalna, medtem ko je prepustnost za viruse presegla vsa pričakovanja, saj je bilo 87,5-odstotkov lateksnih rokavic prepustnih že v času do 5 minut (tabela 7 - 9). Prepustnost v času do 5 minut je v povezavi s fizikalnimi okvarami rokavic pri proizvodnji, prepustnost v daljših časih je odvisna od kvalitete materiala, iz katerega so izdelane rokavice. Pri izdelavi rokavic se je težko izogniti kanalom in kraterjem v materialu, ki dosejajo velikost celo v premeru do 30 mm (16), kar pojasnjuje lahko prehodnost virusov velikosti 20 do 50 nm v vlažnem mediju. Tudi bakterije, zlasti gibljive, ki so veliko večje (*P. aeruginosa* in *P. mirabilis* 0,5 - 1mm x 1 - 5 mm) v vlažnem okolju, ki olajša difuzijo, lahko prodrejo skozi material.

Pri izbiri medicinskih rokavic priporočamo fizikalno testiranje, ki hitro pokaže vsaj osnovno kvaliteto, še posebej, če ni pri nakupu že priloženih atestov za oceno prepustnosti (tabela 10). Zdaj so v uporabi za kratke negovalne in terapevtske posege rokavice iz kopolimera polietilena, ki so pri preizkušanju fizikalne prepustnosti pokazale optimalni rezultat. Pozorni moramo biti, da serije rokavic, ki jih nabavljamo, niso stare tj., da ni pretekel rok uporabe. Pomembno je tudi pravilno shranjevanje rokavic.

Lahko torej trdimo, da je vlažne rokavice (zunaj ali /in znotraj) treba takoj menjati, ker je prenos mikroorganizmov hitrejši v mokrem kot v suhem okolju. Sicer pa moramo menjati rokavice med bolniki in med različnimi postopki pri istem bolniku. Preiskovalne rokavice so ponavadi tanjše od kirurških in namenjene krajšem času uporabe (do 30 min).

Zanimalo nas je kaj pomeni uporaba preiskovalnih rokavic v EIT in kolikšno zaščito nudijo za osebje in bolnike. Izbrali smo raziskavo aspiracije traheje kot poseg, ki ga medicinske sestre izvajajo velikokrat dnevno pri dojenčkih na umetnem predihavanju.

Z bakteriološkimi in virološkimi metodami smo preiskovali roke po umivanju in razkuževanju, rokavice po delu in prste rok po odstranitvi rokavic (17 - 18).

Ugotovili smo, da na rokah po razkuževanju ni bilo prehodnih bakterij, le normalna populacija. Na rokavicah so bile po aspiraciji prisotne iste bakterije kot v aspiratih koloniziranih novorojenčkov ali novorojenčkov s pljučnico. Na rokah po odstranitvi rokavic je bila le normalna bakterijska populacija na koži. Ista preiskava na prisotnost respiratornih, enteričnih in herpesnih virusov, je pokazala, da so pri posameznih zdravstvenih delavcih zaostali predvsem

enterični virusi na koži tudi po alkoholnem razkuževanju, da so se adenovirusi pojavljali na rokavicah po aspiraciji, pa tudi na koži rok po odstranitvi rokavic (tabela 11 in 12). Da so bili na razkuženih rokah že prisotni virusi, lahko razložimo s površno tehniko ali pa z manj učinkovitim virucidnim delovanjem uporabljenega razkužila; možna bi bila tudi naknadna onesnaženost že razkuženih rok zaradi dotikanja okuženih površin, predmetov ali delov telesa. Medicinske rokavice v veliki meri ščitijo roke pred okužbo, vendar je roke potrebno razkuževati s primernim alkoholnim razkužilom pred in po uporabi rokavic z natančno tehniko podobno, kot pri umivanju rok (2). Če zdravniki in medicinske sestre po odstranitvi medicinskih rokavic ne razkužijo rok, je velika možnost raznašanja mikroorganizmov, zlasti proti antibiotikom odpornih bakterij in virusov. Nevidno okužene roke predstavljajo nevarnost tudi za osebe in za prenos mikroorganizmov domov.

Raziskava na rotavirusu po delu z otroci z drisko na otroškem oddelku Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani (19) je potrdila naše rezultate, saj je dokazala veliko kontaminacijo rokavic in rok osebja pri stiku z otroci z rotavirusno drisko, visoko prepustnost v praksi in laboratorijskem preizkusu. Razkuževanje z alkoholnim razkužilom je delovalo virucidno na rotavirusu na rokah.

TEHNIKA NEDOTIKANJA

Če le moremo, se izogibamo dotikanja ran ali bolezenskih sprememb, izločkov in krvi, če so roke zaščitene z medicinskimi rokavicami ali ne. Uporabljamo instrumente, kjer le moremo. Morda se včasih lahko tudi izognemo uporabi rokavic, če delamo izključno z instrumenti. Vsak poseg je potrebno natančno premisliti in se odločiti za ta namen primerno higieno rok. Naša raziskava z aspiracijo traheje je natančno pokazala, da izvežbana sestra zelo malo ali skoraj nič ne okuži rokavic, medtem ko manj izvežbana pri delu nanese obilo bolnišničnih bakterij. Pred okužbo torej ščitimo roke in rokavice, s katerimi še lažje raznašamo mikroorganizme, ker imamo pri orokavičenih rokah občutek lažne varnosti.

ZAKLJUČEK

Higiena rok v intenzivnih enotah je enostaven ukrep za preprečevanje prenosa okužb. Izvajati jo moramo preudarno in s premislekom za vsak

postopek posebej. Pri tem nam pomaga strokovno znanje in upoštevanje navodil bolnišnične higijene. Koristno je stalno obnavljanje znanja in praktična vzgoja za pravilno higiensko izvajanje postopkov diagnostike, nege in zdravljenja. Zato je Katedra za mikrobiologijo Medicinske fakultete v Ljubljani (Dragaš, Likar) skupaj s Kliničnim centrom uvedla stalno podiplomsko izobraževanje iz bolnišnične higijene in preprečevanja okužb v zdravstvenih ustanovah že leta 1984 (20-22) za zdravnike vseh usmeritev in za medicinske sestre z visoko in višjo izobrazbo, kjer je med drugimi vsebinami tudi načrtna razlaga in praktično izobraževanje iz smiselne higijene rok. Kot priznanje našim strokovnjakom, zdravnikom in medicinskim sestram, ki se ukvarjajo tudi z vzgojo na področju nadzora bolnišničnih okužb, je bila skupaj z Mednarodno zvezo za nadzorovanje okužb (International Federation of Infection Control - IFIC) organizirana v Kliničnem centru v Ljubljani, junija 1998, praktična delavnica, pri kateri je bil tudi poudarek na higieni rok (anketa, ki jo je izvedla predsednica IFIC Anna Hambraeus, je pokazala, da so bili udeleženci izredno zadovoljni in so na prvo mesto po pomembnosti postavili pravilno umivanje in razkuževanje rok ter uporabo medicinskih rokavic (23)).

Ni avstrijskih, nemških, ameriških, angleških, evropskih, slovenskih in drugih navodil za higieno rok. Navodila so strokovna in veljavna enako za vse države sveta, če jih trenutno vsi upoštevajo ali ne. Zato je že prišlo do sporazuma na področju higijene rok, zlasti umivanja in razkuževanja med centralnoevropskimi (osnova: dunajska šola bolnišnične higijene (24), severno ameriški in evropski strokovnjaki, medicinski sestre, zdravniki mikrobiologi, epidemiologi in zdravniki kliniki. Cilj mednarodne zveze za nadzorovanje okužb je, da vnese pravilno ravnanje tudi v dežele, ki imajo manj finančnih možnosti in strokovnega znanja. Tudi strokovnjaki iz Slovenije so dali svoj prispevek k sporazumu o higieni rok ter skupnemu svetovnemu cilju o strokovnosti umivanja in razkuževanja rok ter uporabe rokavic z raziskovalnim delom, s pisnim gradivom (1-3, 25-33) in aktivno udeležbo na domačih in mednarodnih posvetovanjih ter delom v mednarodnih odborih kot vabljeni strokovnjaki v času od 1981-1999.

Tabela 1. Razdelitev najpogostejših mikroorganizmov na rokah zdravstvenega osebja po skupinah

Stalna populacija	Prehodna populacija	Prehodno stalna populacija zaradi nenehne izpostavljenosti	Povzročitelji nalezljivih vnetij na rokah
S.epidermidis,	E. faecalis, E. faecium,	S. aureus,	S. aureus,
S.hominis,	S. aureus, E. coli,	Enterobacteriaceae,	S. pyogenes,
S. haemolyticus,	Klebsiella sp.,	Bacillus sp.,	Candida albicans,
S. capitis,	Enterobacter sp.,	Clostridium sp.,	Epidermophyton sp.,
S. simulans,	Serratia marcescens,	Aspergillus sp.,	Trichophyton sp.,
S. saprophyticus,	Pseudomonas aeruginosa,	etc.	Herpesvirus
S. warneri, S.cohnii,	Herpesvirus,		Treponema pallidum,
S. saccharolyticus,	Orto- in Paramyxovirus,		Mycobacterium sp.,
Corynebacterium sp.,	Picornavirus, Rotavirus,		etc.
Propionibacterium sp.,	Protozoa, Funghi,		
Micrococcus sp.,	Hepadnavirus ,		
Candida sp.,	Bacillus caereus etc.		
Peptostreptococcus sp.,			
Streptococcus sp.,			
Bacillus sp.,			
Acinetobacter sp.			

Tabela 2. Pregled vrednosti redukcijskih faktorjev (RF) v logaritmih za posamezna razkužilna mila v primerjavi s kontrolnim nevtralnim kalijevim milom pri raziskavi učinka na zmanjšanje bakterijske populacije na rokah

Razkužilna mila		Kontrola	
s Klorheksidinom	s Povidoniodidom	z Irgasanom DP 500	Kalijevo milo
RF	RF	RF	RF
-0,0828	-1,1990	-0,0947	-1,522
-0,1387	-1,1723	-2,0001	-0,3102
-0,1193	-0,0120	-0,2644	-0,8275
-1,0980	-0,6601	-0,1748	-0,0543
-0,8400	-1,7063	-0,5345	+ 0,4895
-0,2819	-0,5497	-0,1060 94	- 0,6941
-0,8008	-0,4101	-0,2700	+ 0,7614
-0,0478	+ 0,4108	+ 0,0755	-0,7676
-1,3635	+ 0,3973	+ 0,1696	+ 0,5748

T vrednosti , ki smo jih dobili z Wilcoxonovim testom razlike parov:

klorheksidinsko milo/
milo z Irgasanom
T = 77 / T = 94

Klorheksidinsko milo/
povidonjodid pena
T = 95 / T = 86

klorheksidinsko /
kalijevo milo
T = 72 / T = 100

povidonjodid pena /
kalijevo milo
T = 72 / T = 100

milo z Irgasanom /
kalijevo milo
T = 81 / T = 90

povidonjodid pena /
milo z Irgasanom
T = 77 / T = 94

Razlike niso

Tabela 3. Fagotipi *Staphylococcus aureus*, dokazani pri osebjih multidisciplinarnih pediatričnih enot za intenzivno terapijo dokazani v teku raziskave bolnišnične okužbe

Zdravstveno osebje	Fagotip <i>S. aureus</i> iz nosu	Fagotip <i>S. aureus</i> na rokah med delom
medicinska sestra	29/ 52/ 80	96 *
medicinska sestra	55w	NT* *
učenka	-	NT
medicinska sestra	NT	3c/ 55/ 71
zdravnik	3c/ 55/ 71	96

* Iz kultur krvi in drugih kliničnih vzorcev septičnih novorojenčkov je bil osamljen *S. aureus* fagotip 96 (phagetype 96 in blood cultures)

Opomba: pri osebjih *S. aureus* v žrelu ni bil dokazan, fagotipi najdeni pri osebjih v nosu so se popolnoma razlikovali od epidemičnega seva

NT = netipiziran

Tabela 4. Redukcijski faktorji (RF) zmanjšanja količine bakterijske populacije v logaritmih pri razkuževanju rok z 70-odstotnim izopropanolom z dodatkom 2-odstotka glicerola

Razkuževanje z izopropanolom po osnovnem umivanju rok ob nastopu dela	Razkuževanje rok z izopropanolom med delom
- 1,30103	- 0,30103
- 1,69897	- 0,90309
- 1,47712	- 1,00000
- 1,47712	- 0,77815
- 1, 44716	+ 0,00000
+ 0,30103	+ 0,82391
- 0,69897	- 2,00000
+ 0,33099	+ 0,00000
- 1,30103	- 0,87506
- 1,54407	+ 0,00000
Wilcoxonov test T = +3 8,1	T = +7 8,1 p = 0,05

Tabela 5. Odstotek virusov in bakterij na rokah zdravstvenega osebja po razkuževanju rok z izopropanolom

Virusi	Bakterije
50 % (14 oseb)	8,8% (3 osebe)
od 28 preiskanih	od 34 preiskanih

Tabela 6. Primeri prisotnosti virusov na neorokavičenih rokah po delu z bolnimi novorojenčki in po razkuževanju rok z izopropanolom

Oseba	Roke po stiku z bolniki	Roke po razkuževanju z izopropanolom
Zdravnik	Herpesvirus-1	Herpesvirus-1
	α -Streptococcus	Echovirus
	Pseudomonas sp.	
Zdravnik	Echovirus	Echovirus
	Coxsackievirus	
	Herpesvirus-1	
Zdravnik	Echovirus	Echovirus
	Coxsackievirus	
	Herpesvirus-1	
Zdravnik	Echovirus	Echovirus
	Coxsackievirus	Coxsackievirus
	Herpesvirus-1	
Medicinska sestra	Echovirus	Echovirus
Medicinska sestra	Echovirus	Echovirus
		Coxsackievirus

Tabela 7. Prepustnost različnih vrst lateks medicinskih rokavic v laboratorijskem preskusu z referenčnimi bakterijami in virusi

Fizikalna prepustnost	Prepustnost za bakterije	Prepustnost za viruse
2/40	9/47	28/32
5%	19%	87,5%

Tabela 8. Časovna prepustnost lateksnih rokavic za referenčne bakterije v laboratorijskem preskusu

Referenčna bakterija	Āasi opazovanja							Število rokavic
	1'	5'	10'	30'	60'	120'	360'	
P.aeruginosa ATCC 15442	2	2		1		1	1	22
P. mirabilis ATCC 14153	2							25
Skupaj prepustnih	4	2		1		1	1	9/47

Tabela 9. Prepustnost lateksnih rokavic v časovnih intervalih za referenčne viruse v laboratorijskem preskusu

Referenčni virus	Āasi opazovanja							Število rokavic
	1'	5'	10'	30'	60'	120'	180'	
Adenovirus tip II Adenoid	9				1	2	1	16
Poliovirus tip 1 Mahoney	10			1		1	3	6
Skupaj prepustnih	19	0		1	1	3	4	28/32

Tabela 10. Primer rezultatov preizkušanja fizikalne prepustnosti pred izbiro rokavic različnih proizvajalcev (A, B, C, Č, D, E)

	Proizvajalec A	Proizvajalec B	Proizvajalec C
Takoj propustnih/ testiranih	11/ 25	1/ 25	2/ 25
	Proizvajalec Č	Proizvajalec D	Proizvajalec E
Takoj propustnih/ testiranih	1/ 25	0/ 25	0/ 25

*rokavice iz polivinilklorida

Tabela 11. Nekaj primerov povezanosti bakterij v aspiratih in na rokavicah po trahealni aspiraciji

Pacient	Prsti pred aspiracijo	Rokavice po aspiraciji	Aspirati	Prsti po odstranitvi rokavic
1.	negativno	<i>S.pneumoniae</i> <i>Klebsiella sp.</i>	<i>S.pneumoniae</i> <i>Klebsiella sp.</i>	negativno*
2.	negativno	<i>Klebsiella sp.</i>	<i>Klebsiella sp.</i>	negativno
3.	negativno	<i>Klebsiella sp.</i> <i>E.coli</i> <i>P.aeruginossa</i>	<i>Klebsiella sp.</i> <i>E.coli</i> <i>S.epidermidis</i>	negativno
4.	negativno	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	negativno

*normalna bakterijska populacija na koži

Tabela 12. Primeri rezultatov virološke preiskave prstov in rokavic pri trahealni aspiraciji

Pacient	Prsti pred aspiracijo	Rokavice po aspiraciji	Aspirati	Prsti po odstranitvi rokavic
1.	Coxsackie B	Coxsackie B	negativno *	Coxsackie B
2.	Coxsackie B	Coxsackie B	negativno	Coxsackie B
3.	negativno	Coxsackie B	negativno	Coxsackie B
4.	negativno	Adenovirus	negativno	negativno
5.	negativno	negativno	negativno	Adenovirus
6.	negativno	negativno		negativno

*respiratorni, enterični virusi in herpesni virusi niso dokazani

Literatura:

1. Umivanje in razkuževanje rok, Uporaba rokavic. In: Preprečevanje infekcij v zdravniških ordinacijah, Dragaš AZ ed., Ljubljana 1993, DZS, d.o.o., 25-40.
2. Orde: umivanje in dekontaminacija. In: Izobraževalni program za nadzorovanje okužb. Osnovni napotki za vzgojo. Education programme for Infection Control. Basic Programme and Training. 1. izdaja, G A Ayliffe, A Hambræus, Sh Mehtar, eds., International Federation of Infection Control 1995, prevod v slovenščino, Dragaš AZ, Škerl M, Lužnik Bufon T, Grosek Š, Ljubljana 1997, Birografika Bori d.o.o., 18-21.
in 1. ponatis, Ljubljana: Birografika Bori d.o.o., 1999: 18-21.
3. Higiena rok v intenzivnih enotah. In: Bolnišnična higiena in nadzor okužb v enotah za intenzivno zdravljenje. Hospital Hygiene and Infection Control in Intensive Care Units. 1. izdaja, Lužnik Bufon T ed., Ljubljana 1998: Sekcija za Klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije in Mednarodna zveza za nadzorovanje okužb (International Federation of Infection Control), Birografika Bori, 20-21.
4. M Rotter, Händedesinfektion. Hyg & Med 1980; 5: 1980,47 - 51
5. Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie: Richtlinien für die Prüfung und Bewertung chemischer Desinfektionsverfahren, Gustav Fisher Verlag, Stuttgart, 1991.
6. ML Rotter. Hygienic Hand Disinfection. Infection Control 1984; 5/1: 18 - 22.
7. Comité Européen de Standardisation, Normes européennes, Ref.No. prEN 1500 : 1994 E
8. Dragaš AZ, Škerl M, Moder B, Rednak S. Pranje i dezinfekcija ruku. Zbornik predavanj, 4. seminar intenzivne terapije in nege otroka, Ljubljana 1984, 1-8.
9. Dragaš AZ, Škerl M, Gubina M, Skalova R, Kornhauser P. Die Hand als Vektor in der Übertragung von Staphylococcus aureus: durch Lysotypie bewiesene nosokomiale Infektion von Neugeborenen auf einer paediatrischen Intensivtherapieeinheit. Swiss Med 1985; 9: 32 - 32.
10. Dragaš AZ, Marin J, Derganc M. Ist die übliche Händehygiene in den pädiatrischen Intensivstationen für die Inaktivierung von Mikroorganismen ausreichend? Hyg & Med 1991; 16: 216-19.
11. Kotilainen et al. Laboratory evaluation of gloves. Appl Environm Microbiol 1990; 56: 1627 - 30.
12. Gerhardt G. Results on microbiological investigation on the permeability of procedure and surgical gloves. Zbl Hyg 1989; 188. 336 - 42.
13. Dragaš AZ, Marin J, Likar M. Permeability of gloves for viruses. International Conference on blood borne infections in the workplace. Stockholm, Sweden 28 - 30 August 1989, Programme and Abstracts., 139-139.
14. Dragaš AZ, Marin J, Mavsar B, Rednak S. Latex gloves quite protective for bacteria, but not enough for viruses. Congresso Annuale della Societa Svizzera d'Igiene Ospedaliera, Lugano, 11-12 Ottobre 1990, Abstracts.
15. Marin J, Dragaš AZ, Mavsar. Virus permeability of protective gloves used in medical practice. Zbl Hyg 1991; 191: 515-22.
16. Arnold SG, Whitman JE, Fox CH, Cottler-Fox MH. Latex gloves not enough to exclude viruses. Nature 1988; vol 3351/11: 19 -19.
17. Dragaš AZ, Marin J, Derganc M, Škerl M. Possibility of transmission of microorganisms by tracheal aspiration, 3rd International Conference of the Hospital Infection Society, 4 - 8 September 1994, Book of Abstracts, No 183.

18. Dragaš AZ. Kontaminacija medicinskih rokavic v pediatričnih enotah intenzivne terapije. In: intenzivna terapija in nega otroka, Derganc M ed., Ljubljana 1994, Tiskarna Vovk, 134-5.
19. Lužnik Bufon T et al. Nozokomialne okužbe z rotavirusi (Maribor 1999-v tisku).
20. Dragaš AZ, Škerl M. Izobraževanje o bolnišnični higieni in preprečevanju okužb v zdravstvenih ustanovah. Zdrav Vars 1995; 34 (5-8): 350-3.
21. Dragaš AZ. Možnosti izobraževanja o bolnišnični higieni in preprečevanju okužb za zdravnike v Republiki Sloveniji. Zdrav Vars 1997; 36: 393-4.
22. The IFIC Workshop on hospital hygiene and infection control in intensive care units. Grosek Š, Dragaš AZ eds., Ljubljana: University Medical Centre, Division for paediatric surgery and intensive care, Slovenian Association for Clinical Microbiology and Hospital Infection, International Federation of Infection Control, Birografika Bori, d.o.o., 1998: 45-50.
23. Dragaš AZ. Mednarodna delavnica o bolnišnični higieni in preprečevanju okužb v bolnišnicah. ISIS 1999; VIII/1: 90-92.
24. Rotter M. Verfahren zur Händehygiene in deutschsprachigen Ländern. Zbl Hyg 1996; 199: 334-49.
25. Dragaš AZ. Priročnik za preprečevanje bolnišničnih infekcij, Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1984: slov. izdaja, 61-62, 65; 1984: hrv. izdaja, 81-82, 87.
26. Preprečevanje hišnih infekcij. Dragaš AZ ed., Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1987: 49-54.
27. Preprečevanje infekcij v klinični praksi II. Dragaš AZ ed., Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1989: 27-34, 35-37.
28. Dragaš AZ. Preprečevanje infekcij v zobozdravstvu. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1991: slov. izdaja, 10-19; 1991: hrv. izdaja: 16-26.
29. Preprečevanje bolnišničnih okužb. Dragaš AZ ed. Ljubljana: Zavod R Slovenije za šolstvo, 1995: 1-10, Izobraževanje za medicinske sestre - učiteljice zdravstvene nege.
30. The International Symposium and Workshop on Hospital hygiene and Hospital Infection Control. Invited papers. Tümbay E, Inçi R eds., Izmir: Publication of the Turkish Microbiological Society, 1996: 35-40.
31. Okužbe in zastrupitve prebavil. Dragaš AZ ed., Gozd Martuljek: Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije, 1997: 41-46.
32. Bolnišnična higiena. Gubina M, Dolinšek M, Škerl M eds., Ljubljana: Medicinska fakulteta in Klinični center, Littera picta, d.o.o., 1998: 106-113.
33. Bolnišnična higiena in nadzor okužb v enotah za intenzivno terapijo. 2. izdaja Lužnik Bufon T ed., Ljubljana: Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD in Mednarodna zveza za nadzorovanje okužb, Birografika Bori, d.o.o., 1999: 20-21.

**HANDWASHING,
HANDDISINFECTION
AND GLOVES IN HOSPITAL -
WHEN AND WHY**

Walter KOLLER

HANDWASHING, HANDDISINFECTION AND GLOVES IN HOSPITAL - WHEN AND WHY

Walter KOLLER

TERMS AND REQUIREMENTS

- **cleaning/washing:** removal of soil from surfaces, microbe removal as an appreciated side effect
- **disinfection:** targeted microbe kill
- **sterilisation:** universal kill of all thinkable and possibly harmful microorganisms (bacterial spores!) on wrapped articles (contamination protection included)

WHEN OR WHY IS HANDWASHING INSUFFICIENT?

- too many viable organisms remain
- remaining organisms are too dangerous
- patients are exceptionally susceptible
- cleaning tools harbour and release organisms which endanger patients

DEFINITION OF TERMS IN ENGLISH

- Less strict differentiation between disinfection and sterilisation than in our languages. "Sterilisation" often used for procedures which we would define as disinfection
- Nowadays stricter English terminology: low level disinfection, high level disinfection (~former cold sterilisation), sterilisation

INDICATIONS FOR STERILE, DISINFECTED AND CLEAN ARTICLES

- **sterile:** article shall touch or get into tissue or a microbe free body region
- **disinfected:** article shall touch colonised mucous membranes or critical skin areas

- **cleaned:** article is exclusively meant for contact with intact skin in uncritical situations

WHEN AND WHY GLOVES?

- **selfprotection against** soil and/or infecting organisms
- **patient protection** against hand transmitted organisms
- **barrier function** rather than physical removal or chemical kill

GLOVES OR HANDDISINFECTION - WHICH IS BETTER?

- **glove** is an effective barrier for microorganisms - as long as it is not punctured or lacerated as often happens;
- **disinfection** kills microorganisms on spot - but defects in compliance and/or lacks in killing efficiency leave significant numbers unaffected.
> ergo: *each method is effective as long as it is applied correctly!*

INDICATIONS FOR HANDWASHING, HANDDISINFECTION AND GLOVES - and what is required afterwards

Table: Indications for Handwashing, Handdisinfectin (alcohol-rub) and gloves – and what is required afterwards

You should use:	type of medical procedure	Afterwards:
sterile glove	surgical procedures preparation of infusables nursing aplastic patients	A) C)
disposable glove	(un)dressing infectious wounds managing infectious excretions <i>managing excretions</i>	A) B)
hygienic rub (alcohol)	<i>procedures near open wounds</i> <i>procedures on mucous membranes</i> procedures on intact skin	B)
hygienic wash (soap)	procedures on intact skin social contacts (shake hands)	C)

Legend:

- A) unglove and dispose of gloves carefully, avoid contamination
- B) hygienic handrub
- C) hygienic handwash

PUNCTURED GLOVE - CONSIDERATIONS

- laceration vs. puncture
- puncture site: fingertip or dorsum manus
- tear and pressure forces
- blood transfer across glove membrane
- injury of gloved hand
- patient sheds infectious organisms
- caregiver sheds infectious organisms

MICROBIOLOGICAL STATE OF GLOVES

- in-hospital contamination prior to use? (Pseudomonad splashes near wash basin)
- intrinsic contamination? (gloves of doubtful origin)
- contamination during reprocessing (contaminated rinse water, insufficient drying)

CAN GLOVED HANDS BE WASHED OR DISINFECTED?

- > **YES**, at least as good as ungloved skin, but be careful:
- don't touch contaminated water taps or disinfectant containers
 - latex rubber deteriorates (stickiness, laceration)
 - don't forget to change gloves at defined intervals!

MALPRACTICES WITH GLOVES

- one pair of gloves for the whole morning (neglect of contaminations, strain for the skin)
- reuse of gloves by different caregivers for one single patient (used gloves ready for reuse at the bedside)
- reprocessing and reuse of surgical latex rubber gloves

"INVISIBLE GLOVES"

- > i.e. barrier cremes which are told to provide an invisible barrier against chemicals and microbes
- no difference in bacterial release from hands with or without barrier creme (lab experiments)
- undecided if transient organisms are transferred easier and if this is desirable for the patient and/or for the caregiver

UMIVANJE IN RAZKUŽEVANJE ROK IN ROKAVICE V BOLNIŠNICI - KDAJ IN ZAKAJ

(Navodila Allgemeine Krankenhaus Wien - Slovenska navodila glej: Bolnišnična higiena in nadzor okužb v enotah z intenzivno terapijo, Ljubljana, str. 20 - 21)

Umivanje in razkuževanje rok in uporaba medicinskih rokavic imajo veljavo le, čese izvajajo pravilno in natančno.

Sterilne rokavice uporabljamo pri kirurških posegih, pri pripravi in uporabi infuzijskih raztopin in negi bolnikov z aplazijo.

Preiskovalne rokavice uporabljamo pri prevezi kužnih ran in stiku z bolnikovimi izločki.

Higiensko razkuževanje rok z alkoholnim razkužilom uporabljamo pri delu ob odprtih ranah, na sluznicah ali na poškodovani koži.

Higiensko umivanje z milom uporabljamo pri negi in delu na nepoškodovani koži in pri družabnih stikih.

BOLNIŠNIČNE GLIVNE OKUŽBE

Jelka REBERŠEK GORIŠEK

BOLNIŠNIČNE GLIVNE OKUŽBE

Jelka REBERŠEK GORIŠEK

IZVLEČEK

Bolnišnične glivne okužbe se lahko pojavljajo na različnih oddelkih bolnišnic, vendar so najbolj prisotne v enotah za intenzivno zdravljenje. V zadnjih 10 letih narašča obolevnost in smrtnost zaradi glivnih okužb. Najčešči povzročitelj je *Candida species*, znotraj te skupine pa *Candida albicans*. Drugi najpogostejši povzročitelj je *Aspergillus species*. Rizični dejavniki, ki omogočajo nastanek okužbe, so številni, med njimi so najčešče omenjeni bolniki z imunsko oslabljenim odgovorom zaradi osnovne bolezni, uporaba novih in številnih antibiotikov, uporaba katetrov. Večina okužb nastane endogeno, možen prenos je tudi z rokami zdravstvenega osebja in preko kontaminiranih instrumentov. Kolonizacija z glivami je pogosto prisotna in jo je težko razločevati od okužbe. Klinična diagnoza glivnih okužb je težka, pogosto bazira na perzistirajoči povišani telesni temperaturi, visokih vrednostih C reaktivnega proteina in neučinkovitosti širokospektralne antibiotične terapije ob prisotnih dejavnikih tveganja. Glivno okužbo dokazujemo z osamitvijo gliv v kužnini, z biopsijo tkiv, pa tudi s serološkimi preiskavami.

Amfotericin B in flukonazol sta najbolj pogosto uporabljena antimikotika pri zdravljenju glivnih okužb.

Ključne besede: bolnišnica, intenzivna enota, dejavniki tveganja, kolonizacija, okužba, *Candida species*, *Aspergillus species*, amfotericin B, flukonazol.

ABSTRACT

Hospital fungal infections may occur at different hospital departments. They are, however, most often present in the ICUs. During the past 10 years, morbidity and mortality due to fungal infections have been increasing. The most frequent causative agent is the *Candida species*, and within this group *Candida albicans*. The second most frequent causative agent is the *Aspergillus species*. There are numerous risk factors making the occurrence of infections possible. The most often mentioned are weakened immune

response due to a basic disease, the administration of new and numerous antibiotics, the use of catheters. Most infections occur endogenously, a possible means of transfer is also by the hands of staff and by contaminated instruments. Colonization by fungi is frequently present and it is difficult to discern it from an infection. The clinical diagnosis of fungal infection is a difficult one to make. It is often based on persisting febrility, high levels of C-reactive protein and the ineffectiveness of broad range antibiotic therapy along with the presence of risk factors. Fungal infection is ascertained by isolating fungi in infected material, by tissue biopsy as well as by serologic investigations.

Amphotericin B and fluconazol are the antimycotics most often applied in the treatment of fungal infections.

Key words: Hospital; ICU; risk factors; colonization; infection; Candida species; Aspergillus species; amphotericin B; fluconazol.

UVOD

Med številnimi glivami, ki se nahajajo v naravi, jih je samo majhen del patogen za človeka. Bolnišnično glivno okužbo pridobi bolnik v času bivanja v bolnišnici. Glavnina bolnišničnih glivnih okužb nastane v enotah za intenzivno zdravljenje, kjer se zdravijo najtežji bolniki. Večina glivnih okužb je oportunističnih. Vzrok za nastanek okužbe je različen, prav tako način širjenja. Večina glivnih okužb se širi endogeno iz žarišč, kot so ustna votlina, prebavila, sečila in rodila v notranjost. Eksogeni način širjenja z rokami zdravstvenega osebja in kontaminiranimi zdravstvenimi instrumenti je redkejši (1). V zadnjem desetletju narašča število bolnišničnih glivnih okužb. Njihova smrtnost je visoka. Za nastanek okužb so pomembni številni dejavniki tveganja. Glavni dejavniki tveganja so: zdravljenje z različnimi antibiotiki, imunosupresija, hemodializa, kirurški posegi, velike poškodbe in opekline, uporaba venskih in urinskih katetrov, prekomerna parenteralna prehrana, mehanska ventilacija, dolgo bivanje v intenzivnih enotah, maligne bolezni, sladkorna bolezen, driske (2).

Glivne okužbe razdelimo v povrhnje in globoke. Globoke imenujemo tudi invazivne ali sistemske. Povrhnje so bolezni kože in sluznic, sistemske pa prizadenejo notranje organe in organske sisteme. Pri globokih okužbah osamimo glive iz sicer sterilnih tekočin ali delcev tkiva ali jih v tkivu dokažemo s histološko preiskavo (3). Pomembne so oboje. Povrhnje zaradi pogostosti, globoke zaradi težkega poteka bolezni.

ETIOLOGIJA BOLNIŠNIČNIH GLIVNIH OKUŽB

Med bolnišničnimi glivnimi okužbami so najpomembnejše glive iz rodu *Candida*, ki je po podatkih nekaterih študij v 85 % povzročiteljica vseh glivnih okužb, od tega *Candida albicans* v približno 60 % (4). Okužbe z drugimi predstavniki iz skupine *Candida* (*Candida non albicans species*) tudi naraščajo. Sem spadajo *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*. *Aspergillus species* povzroča 1 - 3 % bolnišničnih okužb, predvsem pljučnice. Redki povzročitelji bolnišničnih glivnih okužb so *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*, *Rhodotorula species* v povezavi s centralnimi venskimi katetri, *Mucor*, *Paecilomyces*, *Saccharomyces* in drugi, pa tudi *Pneumocystis carinii*, ki jo tudi prištevajo h glivam (4, 5). *Pneumocystis carinii* najdemo kot povzročiteljico pljučnic pri bolnikih z aidsom, njena patogenost pa je pomembna tudi pri bolnikih z Wegenerjevo granulomatozo.

KANDIDOZA

Kandidoza je okužba povzročena z glivo iz rodu *Candida*. *C. albicans* povzroča več kot polovico okužb, naraščajo pa tudi okužbe iz skupine non *albicans Candida species*. Med temi so najčešči povzročitelji *C. tropicalis*, *C. glabrata* in *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* je bolj invazivna kot *C. albicans*, okužbo s *C. parapsilosis* povezujejo z uporabo kontaminirane hiperalimentacijske tekočine, intravenoznimi katetri in tudi rokami. S katetri je povezana tudi okužba s *C. glabrata*. Patogenost *C. krusei* in *C. tropicalis* je pomembna pri nevtropeničnih bolnikih z boleznijo hematopoetskega sistema. Za skupino *Candida non albicans species* je značilna manjša občutljivost za azolne antimikotike (6), predvsem za flukonazol in ketokonazol (*C. glabrata*, *C. krusei*). Lahko pa tudi za amfotericin B (*C. lusitanae*, *C. guilliermondii*). Glavni dejavniki tveganja za nastanek kandidoze so zdravljenje z različnimi antibiotiki, imunosupresija, hemodializa, obsežni kirurški posegi, opekline in poškodbe, uporaba venskih in urinskih katetrov, mehanska ventilacija, prekomerna parenteralna prehrana, driska, daljše bivanje v bolnišnici, zlasti v intenzivnih enotah. Dejavniki, ki vplivajo na razvoj globoke (sistemske) kandidoze, pa so poleg že naštetih dejavnikov še nevtropenija, travmatske perforacije, nekroze, presaditve organov, sladkorna bolezen, maligne bolezni, uporaba blokatorjev H₂ receptorjev. *Candida* je saprofit, zato je njeno najdbo potrebno kritično presojati. Pojem kolonizacije je potrebno ločiti od okužbe, kar ni vedno lahko. Kako pomemben dejavnik je kolonizacija za nastanek kandidoze, ni povsem pojasnjeno.

Klinične oblike kandidoze so različne. Povrhne se kažejo v prizadetosti kože, nohtov in sluznice, zlasti prebavil in sečil. Najpogosteje se kaže prizadetost sluznice kot vulvovaginitis. Potek je lahko akuten ali kroničen. Globoke (sistemske) so težke oblike in imajo visoko smrtnost (7). Lahko potekajo kot endokarditis, meningitis, okužba dihal, pielonefritis in drugo. Potek je lahko tudi septičen, in ga je težko ločiti od drugih seps, zlasti gramnegativnih. Pogosto je potek kroničen in težko razpoznaven.

Klinični znaki, ki kažejo na možnost globoke okužbe, so: perzistirajoča povišana telesna temperatura, levkocitoza, hipotenzija, odpoved organov, endoftalmitis in/ali horioretinitis (0-30 %), kožne spremembe, neučinkovitost zdravljenja s širokospektralnimi antibiotiki (8).

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Za diagnozo povrhnjih okužb zadošča klinični pregled, pogosto je potrebna tudi mikrobiološka preiskava.

Diagnostika globokih okužb je zahtevnejša. Potreben je mikrobiološki pregled, dokaz gliv v kužnini - kri/sterilna tekočina in/ali tkivna biopsija.

Kužnine, ki jih običajno odvezemamo za preiskavo, so: urin, brisi žrela, izpljunki, blato, likvor, kri, katetri iz drenažnih mest. Bioptične vzorce odvezemamo najpogosteje iz limfnih žlez, pljuč, ledvic, jeter, tudi po smrti.

Najčešče glive osamimo iz urina. Osamitev gliv v hemokulturi ni zelo senzitivna metoda za dokaz globoke kandidoze, saj je pozitivna v približno 50 % (9). Po mnenju nekaterih avtorjev osamitev glive v eni hemokulturi ni zadosten dokaz globoke kandidoze in zagovarjajo definitivno diagnozo globoke kandidoze z dvema pozitivnima hemokulturama (10). Priporočajo odvzem 2 hemokultur 2 x dnevno v dveh dneh. Druge diagnostične metode, ki jih uporabljamo, so serološke metode z dokazom antigena, hitrim encimskim testom odkrivanja metabolitov *C. albicans*, molekularna polimerazna verižna reakcija (PCR). Specifičnost in senzitivnost PCR metode znaša od 71 - 95 %. Izboljšani postopki PCR preiskave senzitivnost in specifičnost metode zvišujejo.

ZDRAVLJENJE

Klinične manifestacije kandidoze so tako različne, da je presoja o načinu zdravljenja često individualna. Zdravimo povrhnje in globoke okužbe, kandidemijo in po presoji tudi kolonizacijo. Povrhnje okužbe zdravimo z antimikotiki lokalno, obsežnejše spremembe pa tudi sistemsko. Lokalno zdravimo z amfotericinom B, klotrimazolom, ekonazolom, mikonazolom ali nistatinom. Sistemsko pa s ketokonazolom, itrakonazolom in flukonazolom.

Globoke okužbe zdravimo z amfotericinom B (tudi z lipidno obliko), z ali brez flucitozina. Lahko zdravimo tudi z flukonazolom, itrakonazolom ali z novejšim varikonazolom. Upoštevati je treba dejstvo, da je *C. lusitaniae* lahko rezistentna na amfotericin B. *C. krusei* je intrinzično rezistentna na flukonazol. Odpornost glive *C. glabrata* proti flukonazolu je 90 %, *C. tropicalis* približno 35 %, odpornost *C. parapsilosis* je variabilna, pa tudi narašča. Flucitozin se lahko kombinira z amfotericinom B pri zdravljenju

meningitisa, endoftalmitisa, endokarditisa. Delovanje je sinergično, vendar je potrebna opreznost, ker je flucitozin tudi toksičen (mielotoksičen).

Pokazatelji, po katerih bi se odločili za empirično zdravljenje, so: perzistentno povišana telesna temperatura, visoke vrednosti C reaktivnega proteina, levkocitoza, izolirana kandida iz 2 oddaljenih mestih. Za definitivno zdravljenje pa: perzistentno povišana telesna temperatura, klinični in/ali radiološki pokazatelji bolezni, osamitev kandidate iz krvi/sterilnih tekočin in/ali histološkem dokazu. Ob terapiji je potrebno odstraniti tudi žilne katetre.

ASPERGILOZA

Aspergillus species je povzročitelj manjšega števila bolnišničnih okužb (1 - 3 %), primarno pljučnice. Med bolezenskimi povzročitelji pri človeku se pojavlja *Aspergillus fumigatus*, *niger* in *flavus*. *Aspergillus species* je v naravi zelo razširjen, zato je težko ločiti med kolonizacijo in okužbo. Najpogosteje je najden pri delavcih na gradbišču, pri gradbenih delih, in kjer se praši. Okužba je običajno inhalacijska, redko s katetri. Diseminirana aspergiloza se povezuje s presaditvijo kostnega mozga, s kortikosteroidno terapijo, tudi z inhalacijo steroidnih preparatov. Nevtropenija je pogost razlog okužbe (10).

Klinične slike aspergiloze so različne, pogosta je otomikoza, redkeje gre za invazivne nosne oblike ali pljučni absces. Posebna oblika je bronhopulmonalna aspergiloza, ki je pogosto nekrozantna. Takšno obliko najdemo često pri nevtropeničnih bolnikih. Rinocerebralna oblika je redkejša, širi pa se iz nosne votline.

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Klinični potek, laboratorijski izvidi, rentgenska diagnostika in računalniška tomografija pljuč so diagnostična pomagala. Histopatološka diagnostika in/ali dokaz gliv v kulturi ter serološke metode z dokazom antigena in protiteles (ELISA, RIA metoda) potrjujejo diagnozo. Vrednotenje seroloških preiskav je pogosto težavno.

ZDRAVLJENJE

Amfotericin B, pa tudi itrakonazol, je sredstvo izbora za zdravljenje invazivne pljučne ali zunajpljučne aspergiloze (po transplataciji, kemoterapiji,

nevtropeniji). V študiji je bilo uspešno dodajanje flucitozina ali rifampicina (11).

ZAŠČITNI UKREPI PRED GLIVNO OKUŽBO

Mnenja o preventivni uporabi antimikotikov so deljena. Najpogosteje se uporabljajo preventivno pri transplantacijah srca za zaščito pred kandidozo in pri transplantacijah kostnega mozga ter levkemiji pred aspergilozo.

Najpomembnejši ukrepi za zaščito so minimiziranje dejavnikov tveganja. Pri *Candida species* je potrebno upoštevati, da sta glavni endogeni vir okužbe črevo in koža, pa tudi možnost prenosa prek rok zdravstvenih delavcev. Zato je pomemben zaščitni ukrep tudi tukaj umivanje rok. Pri aspergilozi je možna še zaščita prostorov pred vnosom aspergilov.

Tabela 1. Osamitev gliv iz hemokultur bolnikov, zdravljenih v Splošni bolnišnici Maribor v letu 1998.

VRSTA GLIVE	ODDELEK								SKUPAJ
	urologija	reanimac.	gastroenter	hematolog.	dermatol.	otroška int.	ortopedija	infekcijski	
Glive kvasovke	2					2			4
<i>Hansenula anomala</i>						3			3
<i>Candida albicans</i>			1		4	7		1	13
<i>Candida krusei</i>	8		6						14
<i>Candida parapsilosis</i>		13		2		5			20
<i>Candida glabrata</i>	2								2
<i>Candida lusitanae</i>						4	1		5
SKUPAJ	12	13	7	2	4	21	1	1	61

Tabelo pripravila Slavica Lorenčič Robnik, dr. med., ZZV - Mikrobiološki center Maribor

Število vseh pozit. hemokultur v SBM vletu 1998: 699

Število pozitivnih gliv v hemokulturi: 61

Glive na število hemokultur: 8,73 %

PRIKAZ NAŠEGA DELA

V tabeli 1 prikazujemo osamitev gliv v hemokulturah, odvzetih na različnih oddelkih SBM v letu 1998. V letu 1998 je bilo število vseh pozitivnih

hemokultur v SBM 699, od tega 61 gliv, kar predstavlja 8,73 %. Ta podatek je primerljiv s podatki avtorjev, ki navajajo približno 10 % delež gliv pri bolnišničnih okužbah (10). Osamitev gliv v hemokulturi je bila najbolj pogosta v intenzivnih enotah (kirurški in otroški), na urologiji in gastroenterološkem oddelku, sledijo dermatološki, hematološki, ortopedski in infekcijski oddelek. Zanimiv je podatek, da so bili izolati skupine *Candida non albicans* višje zastopani kot *C. albicans*. V skupini non albicans vodijo *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata*.

RAZPRAVLJANJE

Rezultati podatkov enega leta niso dovolj za sprejemanje zaključkov. Vendar nas tudi ti rezultati silijo v razmišljanje, saj nakazujejo porast izolatov iz skupine *Candida non albicans species*. Za *C. krusei* in *C. glabrata* iz te skupine je znana odpornost proti flukonazolu, za *C. lusitaniae* pa proti amotericinu B. Še naprej bomo spremljali in proučevali bolnišnične glivne okužbe, hkrati pa tudi uporabo in porabo antimikotikov v SBM.

Literatura:

1. Bartlett JG, Blacklow NR. *Candida albicans* and Related species. In: *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 1887-95.
2. Fraser VJ, Jones M, et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 414-421.
3. Beovič B. Bolnišnične glivične okužbe. Gubina M, Dolinšek M, Škerl M. *Bolnišnična higiena Ljubljana: Medicinska fakulteta Katedra za mikrobiologijo in imunologijo*, 1998: 13-6.
4. Flanagan PG, Barnes RA. Fungal infection in the intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 1998; 38: 163-77.
5. Stringer JR. The identity of *Pneumocystis carinii*: not a single protozoan, but a diverse group of exotic fungi. *Infect Agents Dis* 1993; 2: 109-177.
6. Johnson EW, Warnock DW. Azole drug resistance in yeasts. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 751-755.
7. Voss A, Le Noble JLML, Verduyn Lunel FM, Foudraine NA, Meis JFGM. Candidaemia in intensive care units: risk factors for mortality. *Infection* 1997; 25: 8-11.
8. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 1994; 20: 522-528.
9. Geha DJ, Roberts DT. Laboratory detection of fungaemia. *Clin Lab Med* 1994; 14: 83-97.
10. Dean DA, Burchard KW. Fungal infection in surgical patients. *Am J Surg* 1996; 171: 374-382.
11. Kucers A, Crowe S, Grayson ML. *The use of antibiotics* 5th ed. Oxford, Boston, Johanennsburg. Butterworth Heineman, 1997: 1305.

OKUŽBE Z GLIVAMI PRI KIRURŠKIH BOLNIKI

Andrej GOLLE

OKUŽBE Z GLIVAMI PRI KIRURŠKIH BOLNIKI

Andrej GOLLE

IZVLEČEK

Prispevek skuša podati primerjavo pogostnosti izolacij gliv kvasovk iz materialov, dobljenih iz kirurške enote za reanimacijo (za infekcije z oportunističnimi mikroorganizmi bolj dovzetni bolniki) ter pogostosti izolacije kvasovk iz materialov, ki smo jih dobili iz internega oddelka za intenzivno zdravljenje in »neintenzivnih kirurških« oddelkov. V pregled smo vključili vzorce iz vseh treh oddelkov za leto 1997 in 1998.

Delež izoliranih gliv je najvišji na internem oddelku za intenzivno zdravljenje (29 odstotkov med pozitivnimi izolati), na kirurški enoti za reanimacijo znaša 17 odstotkov, na »neintenzivnih« kirurških oddelkih 5,7 odstotkov.

Kot je bilo pričakovati, je najpogosteje izolirana gliva na vseh treh oddelkih *C. albicans*, ki se na kirurški enoti za reanimacijo pojavlja v 69 odstotkih, na internem oddelku za intenzivno zdravljenje v 70 odstotkih in na »neintenzivnih« kirurških oddelkih v 53 odstotkih. Druga najpogosteje izolirana gliva kvasovka na kirurški enoti za reanimacijo in internem oddelku za intenzivno zdravljenje je *C. glabrata* (11 odstotkov oz. 14 odstotkov). Tretja najpogosteje izolirana gliva na kirurški enoti za reanimacijo je *C. krusei* (5 odstotkov), ki pa se na internem oddelku za intenzivno zdravljenje pojavlja v presenetljivo nizkem deležu pod 1 odstotkom. V ne tako nizkem odstotku se, podobno kot drugod po svetu, pojavljajo tudi druge non-albicans vrste, zlasti *C. tropicalis* in *C. parapsilosis*.

Ključne besede: kirurški bolnik, dejavniki tveganja, glivne okužbe, enote za intenzivno zdravljenje, *Candida* sp.

ABSTRACT

The contribution represents an attempt to give a comparison between the yeast frequency isolations, obtained from the surgical department for reanimation (patients especially susceptible for infections with opportune microorganisms), and the frequency of the yeast isolations from the

materials obtained from the internal intensive ward and “non-intensive surgical” wards. In the survey the samples from all three wards from the years 1997 and 1998 are included.

The share of the isolated fungi is the highest in the internal intensive ward (29 percents of the positive isolated items); in the surgical department for reanimation the share comes to 17 percents and in the “non-intensive” surgical wards to 5,7 percents. As was to be expected, the most frequently isolated fungus in all three wards is *C. albicans*, which is in the surgical department for reanimation turning up in 69percents, in the internal intensive ward in 70percents and in “non-intensive” surgical wards in 53percents. The second most frequently isolated fungus in the surgical department for reanimation and in the internal intensive ward is *C. glabrata* (11 percents resp. 14 percents). The third most frequently isolated fungus in the surgical department for reanimation is *C. krusei* (5 percents), which, however, is in the internal intensive ward appearing in a surprisingly low share below 1percents. Similar to the other parts of the world, in a bit higher percentage also the other non-albicans types are appearing, among them especially *C. tropicalis* and *C. parapsilosis*.

Key words: surgical patient, risk factors, fungal infections, units for intensive care (ali: intensive care wards), *Candida* sp

UVOD

Zadnjih 30 let se v strokovni literaturi opazneje pojavljajo članki in poročila, ki opozarjajo na stalen trend počasnega in vztrajnega zviševanja incidence glivnih okužb pri bolnikih s posebno nagnjenostjo.(1,2) Hkrati prihaja tudi do sprememb v spektru povzročiteljev, s tendenco zviševanja deleža rezistentnih izolatov.(3) Glivne okužbe pri ogroženih skupinah bolnikov so pogosto hitro napredujoče in jih je težko dijagnosticirati in zdraviti.

Vrste gliv, ki jih srečujemo v evropskem prostoru povsem zdravega človeka ne ogrožajo; lahko sicer pride do kolonizacije, med glivo in gostiteljem pa se vzpostavi dinamično ravnovesje, ki je odvisno od splošne in specifične odpornosti gostitelja ter od relativne »virulence« take glive.

Do bolezni pride, kadar gostiteljevi mehanizmi splošne in specifične obrambe oslabijo. Dejavnike, ki lahko privedejo do tega podaja tabela 1.(4,5,6)

Tabela 1. Dejavniki povezani z večjo možnostjo razvoja glivne okužbe

• citostatiki	• zdravljenje z obsevanjem
• veěji kirurški posegi	• metabolne motnje*
• antibiotiki	• centralni venski pristop
• popolna parenteralna prehrana	• AIDS

* sladkorna bolezen, hipertireoidizem, insuficienca nadledvicne žleze, kronični alkoholizem

Glede na navedene dejavnike je vidno, da so med bolniki za razvoj glivne okužbe najbolj dovzetni tisti, ki se zdravijo na oddelkih za intenzivno nego in terapijo, kirurški bolniki pa so še dodatno ogroženi zaradi operativnega posega.

METODE DELA IN BOLNIKI

IZOLACIJA IN IDENTIFIKACIJA GLIV V CENTRU ZA MIKROBIOLOGIJO ZAVODA ZA ZDRAVSTVENO VARSTVO MARIBOR

V Centru za mikrobiologijo ZZV Maribor iščemo glive v vseh vzorcih, kjer je preiskava na glive izrecno zahtevana, tako da materiale cepimo na za glive

selektivna gojišča, ki jih inkubiramo pri 22 ° in 36 °C, gojišča potem inkubiramo za dobo treh tednov. Če v tem času glive ne zrasede, izdamo negativni izvid.

Kadar preiskava na glive ni zahtevana, glive pa zrasede na neselektivnih gojiščih se mikrobiolog glede na klinično sliko, tip vzorca ali glede na delež gliv nasproti ostalim izolatom iz tega vzorca odloči ali jih bo posredoval v izvidu.

Izolirane glive identificiramo s pomočjo avtomatiziranega identifikacijskega sistema VITEK /bioMerieux/ (tako glive iz krvi in drugih normalno sterilnih vzorcev), za identifikacijo gliv iz normalno kontaminiranih vzorcev pa uporabljamo diferencialno kromogeno gojišče CHROMagar Candida /MAST DIAGNOSTICA/. Pri identifikaciji si pomagamo tudi z makroskopsko in mikroskopsko morfologijo izolata (koruzni agar).

Zanimalo nas je ali se izolati gliv iz vzorcev kirurške reanimacije, pri čemer smo se omejili na glive kvasovke, razlikujejo glede deleža (število vzorcev, kjer smo izolirali glive, glede na število vseh pozitivnih vzorcev) izolatov kot tudi glede zastopanosti posamičnih vrst, v primerjavi z izolati iz "neintenzivnih kirurških" oddelkov in v primerjavi z izolati iz interne intenzivne enote, kjer je pravzaprav podobna ogrožena skupina bolnikov. Podatki so zbrani za leti 1997 in 1998.

REZULTATI

Leta 1997 smo iz kirurške enote za reanimacijo (REA) dobili v obdelavo 2365 vzorcev, od tega je bilo pozitivnih (eden ali več izolatov na vzorec) 983 vzorcev, glive smo izolirali iz 158 vzorcev. Leta 1998 je bilo iz REA poslanih 2835 vzorcev, pozitivnih izvidov je bilo 1159, od tega smo izolirali glive v 359 vzorcih. Za vse primerjane oddelke število vzorcev iz katerih smo izolirali glive podajajo tabele 1-6.

Tabele: 2-7

Prikaz na glive pozitivnih vzorcev iz vseh treh oddelkov za leto 1997 in 1998, kratice: AT= aspirat traheje, AB= aspirat bronha, S= sputum, UŽN= vzorci s področja ust, žrela, nosu, A, G= absces, gnoj, R= rana, ŽK= žilni kateter, D= dren, TV= vzorci iz trebušne votline, VB= bris nožnice, HK+L= hemokulture in likvorji, U= urin, B= blato, PP= pleuralni punktati, O= ostalo;

Tabela 2. Glede gliv pozitivni vzorci iz kirurške enote za reanimacijo za leto

	AT;AB	S	UŽN	R	D	TV	VB	U	O
<i>C. albicans</i>	67	3	0	7	4	1	1	33	2
<i>C. krusei</i>	8	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	0	0	0	3	0	0	0	0	0
<i>C. tropicalis</i>	5	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>C. glabrata</i>	8	0	0	2	0	0	0	2	0
<i>C. sp.</i>	3	0	1	1	0	0	0	5	0
glive kvasovke	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Tabela 3. Glede gliv pozitivni vzorci iz kirurške enote za reanimacijo za leto

	AT;AB	S	UŽN	R	D	TV	VB	HK + U	L	O
<i>C. albicans</i>	77	8	1	7	4	5	2	0	26	1
<i>C. krusei</i>	9	0	0	0	0	0	0	0	1	0
<i>C. parapsilosis</i>	0	0	0	0	0	0	0	13	0	0
<i>C. tropicalis</i>	1	0	3	0	0	0	0	0	2	0
<i>C. glabrata</i>	23	1	0	0	0	0	0	0	6	0
<i>C. sp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0
glive kvasovke	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0
<i>C. pseudotropicalis</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabela 4. Glede gliv pozitivni vzorci iz "neintenzivnih" kirurških oddelkov leto 1997

	AT;AB	S	UŽN	A;G	R	ŽK	D	TV	HK + U	O	
	L										
<i>C. albicans</i>	6	1	0	3	3	1	0	0	0	15	1
<i>C. krusei</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	0	0	0	1	2	0	0	0	4	0	0
<i>C. tropicalis</i>	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
<i>C. glabrata</i>	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1
<i>C. sp.</i>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
glive kvasovke	4	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0

Tabela 5. Glede gliv pozitivni vzorci iz "neintenzivnih" kirurških oddelkov leto 1998

	AT;AB	S	UŽN	A;G	R	ŽK	D	TV	HK + U	O	
	L										
<i>C. albicans</i>	9	6	3	3	9	0	2	1	0	11	2
<i>C. krusei</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	0	0	0	0	9	2	0	0	0	0	0
<i>C. tropicalis</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. glabrata</i>	0	0	0	0	1	0	0	0	2	6	0
<i>C. guillemondii</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. lusitaneae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
<i>C. sp.</i>	0	0	0	0	3	1	0	0	0	1	0
glive kvasovke	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0

Tabela 6. Glede gliv pozitivni vzorci iz internega intenzivnega oddelka za leto 1997

	AT;AB	S	ŽK	U	B	O	PP
<i>C. albicans</i>	41	12	2	0	0	1	1
<i>C. tropicalis</i>	9	3	0	0	0	0	0
<i>C. glabrata</i>	8	5	0	1	1	0	0
kvasovke	3	0	0	0	0	0	0

Tabela 7. Glede gliv pozitivni vzorci iz internega intenzivnega oddelka za leto 1998

	AT;AB	S	UŽN	A;G	R	ŽK	VB	U	B	O
<i>C. albicans</i>	57	7	0	0	1	1	5	9	1	2
<i>C. krusei</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. tropicalis</i>	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. glabrata</i>	8	1	0	0	0	0	0	2	0	0
<i>C. lusitanae</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. sp.</i>	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0

Primerjavo deleža izoliranih gliv na pozitivni izvid za obe leti med REA, "neintenzivnimi" oddelki kirurgije (KRG), interno intenzivno (II) in bolnišnico kot celoto (SMB) podaja graf 1.

Poleg tega, da se pri skupinah hudo prizadetih bolnikov večja število, pogosto usodnih glivnih okužb, pa se kot povzročitelji pojavljajo tudi "nove" vrste gliv oz. glive, ki smo jih včasih smatrali za neškodljive saprofite. S tega stališča nas je zanimalo katere vrste gliv se pojavljajo na REA in v kakšnem razmerju. Rezultate prikazuje tabela 2, za za primerjavo je dodana tabela 3, prirejeno po članku⁹, grafično posamične izolate prikazujejo grafi 2, 3, 4;

Tabela 8. pogostnost posamičnih izolatov – delež v odstotkih (REA = oddelek za kirurško reanimacijo; KRG = »neintenzivni« kirurški oddelki; II = interni intenzivni oddelek)

	REA		KRG		II	
	1997	1998	1997	1998	1997	1997
<i>C. albicans</i>	74,68	65,17	53,57	52,87	65,52	76,15
<i>C. krusei</i>	5,06	4,98	0,00	12,64	0,00	0,92
<i>C. parapsilosis</i>	1,90	6,47	12,50	12,64	0,00	1,83
<i>C. tropicalis</i>	3,80	2,99	10,71	1,15	13,79	7,34
<i>C. glabrata</i>	7,59	14,93	8,93	10,34	17,24	10,09
<i>C. pseudotropicalis</i>	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>C. guillemondii</i>	0,00	0,00	0,00	1,15	0,00	0,00
<i>C. lusitaneae</i>	0,00	0,00	0,00	1,15	0,00	0,91
<i>Candida sp.</i>	6,33	2,49	3,57	5,57	0,00	2,75
g. kvasovke	0,63	1,99	10,71	2,30	3,45	0,00
skupno število izoliranih gliv	158	201	56	87	87	109

Tabela 9. Bolnišnični izolati povzeti po članku Fraser et al (9)

izolat	število	odstotkov
<i>C. albicans</i>	67	63,0
<i>C. tropicalis</i>	18	17,0
<i>C. glabrata</i>	14	13,0
<i>C. parapsilosis</i>	6	6,5
<i>C. krusei</i>	1	0,5

RAZPRAVA

Kot je bilo pričakovati, da je delež gliv med izolati visok na obeh intenzivnih oddelkih, kjer zdravijo najhuje prizadete bolnike s postopki intenzivne medicine. Zanimivo je, da je delež izoliranih gliv med izolati precej višji na II (29 odstotkov) kot na REA (17 odstotkov).

Potrebno je poudariti, da je podano celotno število izolatov iz posamičnega oddelka, saj glede na dostopne podatke ni bilo moč ločevati med kolonizacijo in okužbo, razen v primerih, ko so bili poslani vzorci z normalno sterilnih mest (kri, likvor). Tudi ti podatki dajejo neko sliko o ogroženosti posamičnih skupin bolnikov. Pri imunsko oslabiljenem bolniku naj bi bila namreč poglaviten mehanizem razvoja glivne okužbe autoinfekcija, ki ji razumljivo, predhodi kolonizacija. Predhodna kolonizacija s *Candida sp.*, naj bi bila pravzaprav neodvisni dejavnik tveganja za razvoj invazivne bolezni (7).

Še vedno je tako pri nas, kot po svetu iz kliničnih vzorcev najpogosteje izolirana kvasovka *C. albicans* (8). Na REA zavzema v povprečju 69,90 odstotkov glivnih izolatov. Ta vrsta je sicer komenzal, ki tudi pri zdravih ljudeh kolonizira sluznico prebavil, sečil in rotil.

Druga na REA najpogosteje izolirana kvasovka je *C. glabrata* (tudi ta gliva se lahko pojavlja kot del normalne flore na sluznici prebavil in sečil). *C. glabrata* se je relativno pogosto pojavljala kot izolat tudi pri vzorcih II in KRG (druga najpogosteje izolirana gliva na II, tretja na KRG). Tretja po pogostosti na REA izolirana vrsta je *C. krusei* (ca. 5 odstotkov) ki pa se v presenetljivo malem odstotku pojavlja na II, na KRG pa je opažen strm dvig deleža te glive med vsemi izoliranimi glivami v letu 1998. V svetovni literaturi se sicer opisuje naraščanje okužb, ki jih povzroča *C. krusei*, vendar bi za potrditev te tendence pri nas vsekakor morali obdelati večje število izolatov skozi daljše časovno obdobje. Včasih so *C. krusei* izolirali zelo redko; danes njen pomen narašča (intrinzična rezistenca na flukanazol), saj jo izolirajo v 1 do 3 odstotkov (9). Podobno kot *Candida tropicalis* je pomembna patogena gliva med neutropeničnimi bolniki z onkološko boleznijo hematopoetskega sistema. Virulenca *Candida krusei* je podobna kot pri *Candida albicans* in *Candida tropicalis*.

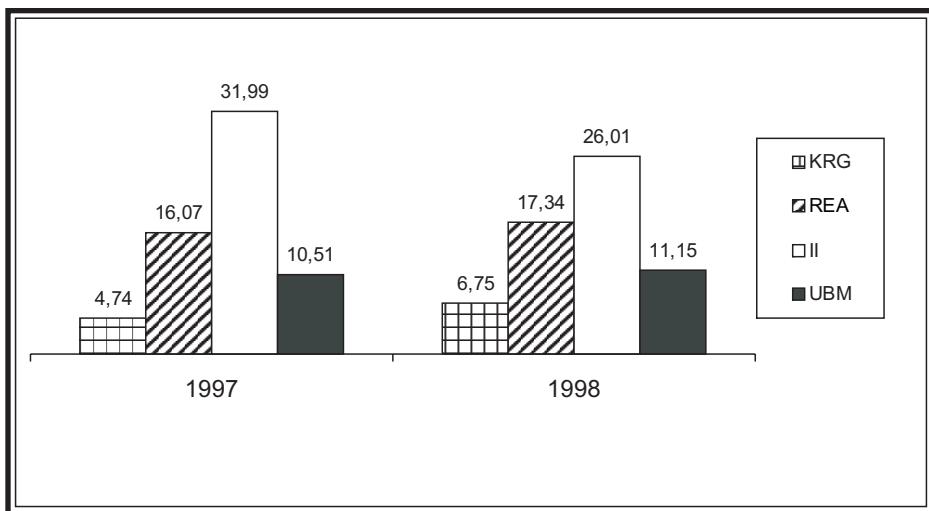
Od ostalih *Candida sp.* smo iz REA v letu 1998 nekoliko pogosteje izolirali še *C. parapsilosis* (ca. 4,2 odstotkov). Okužbo s slednjo povezujejo zlasti s hiperalimentacijo in z uporabo CVK (10) in prostetičnih materialov, sevi, ki so jih izolirali iz krvi so v 50-80 odstotkov izločali sluz, ki jim omogoča adherenco (biofilm) na umetne materiale (11). Pogosto jo srečamo pri ne-onkoloških bolnikih in pri bolnikih s tumorji solidnih organov. Je manj virulentna kot *C. albicans* in *C. tropicalis* (12), prognoza je boljša. Pri avtopsijah niso potrdili diseminacije.

Ostale vrste se pojavljajo v manjšem deležu. Gre pa tudi za malo absolutno število izolatov, tako da iz podatkov ni moč sklepati na gibanje posamičnih izolatov v prihodnosti. *C. tropicalis* je po nekaterih avtorjih drugi najpogostejši povzročitelj glivnih okužb (7), pogosteje pa bi jo naj srečevali pri bolnikih z novotvorbami krvotvornega sistema in pri bolnikih S sladkorno boleznijo (12). Na REA se je v povprečju pojavljala v 3,4 odstotkih glivnih izolatov.

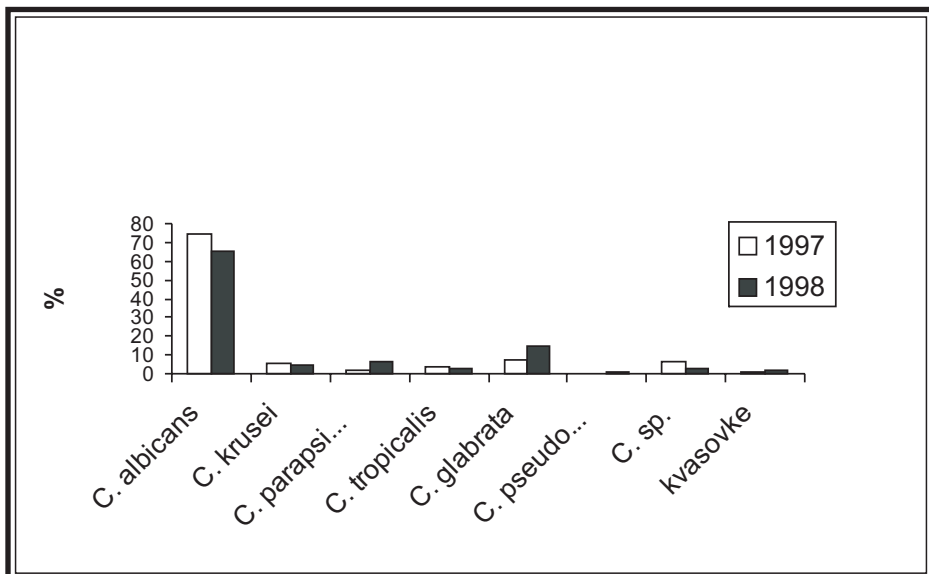
ZAKLJUČEK

Videti je torej, da je situacija na REA in II SBM, kar zadeva izolacijo gliv kvasovk podobna kot drugod po svetu; še vedno prevladuje *C. albicans*, vendar delež *Candida non-albicans species* ni zanemarljiv, še zlasti pomembno je poudariti, da se pojavljajo vrste, ki so intrinzično (*C. krusei* na REA) ali pa dokaj pogosto (*C. glabrata* (13) - II.) rezistentne na flukonazol, kar bi utegnilo biti v povezavi z profilaktično uporabo le-tega in selekcijo vrst oziroma sevov, ki so nanj neobčutljivi. Z nadaljnjim širjenjem dejavnosti v SBM (operacije na odprtem srcu, transplatacije organov) bo potrebno glivam kot povzročiteljem oportunističnih okužb posvetiti še večjo pozornost tako s strani bolnišnice (vzorci, preiskave, preventivni ukrepi) kot tudi s strani našega laboratorija (identifikacija, testiranje občutljivosti).

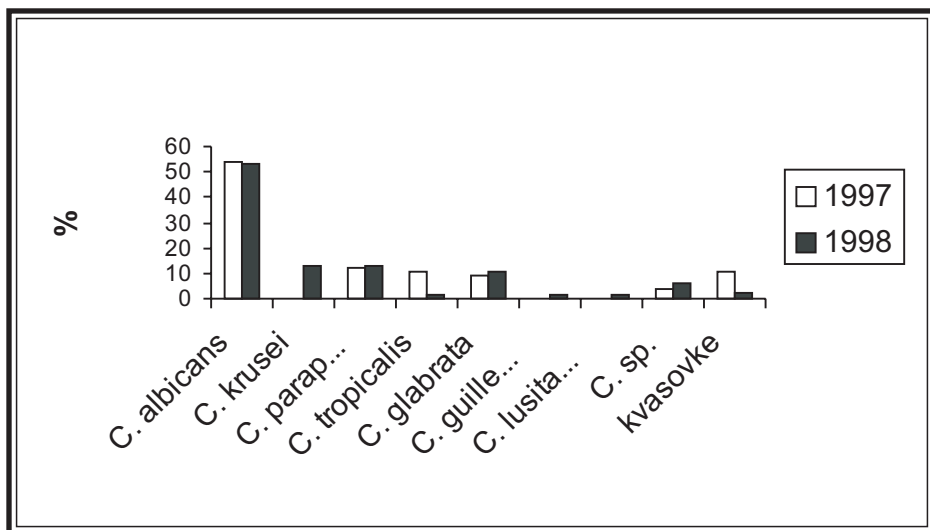
Graf 1. Delež izoliranih gliv glede na število pozitivnih izvidov (REA = oddelek za kirurško reanimacijo; KRG = »neintenzivni« kirurški oddelki; II = interni intenzivni oddelek)



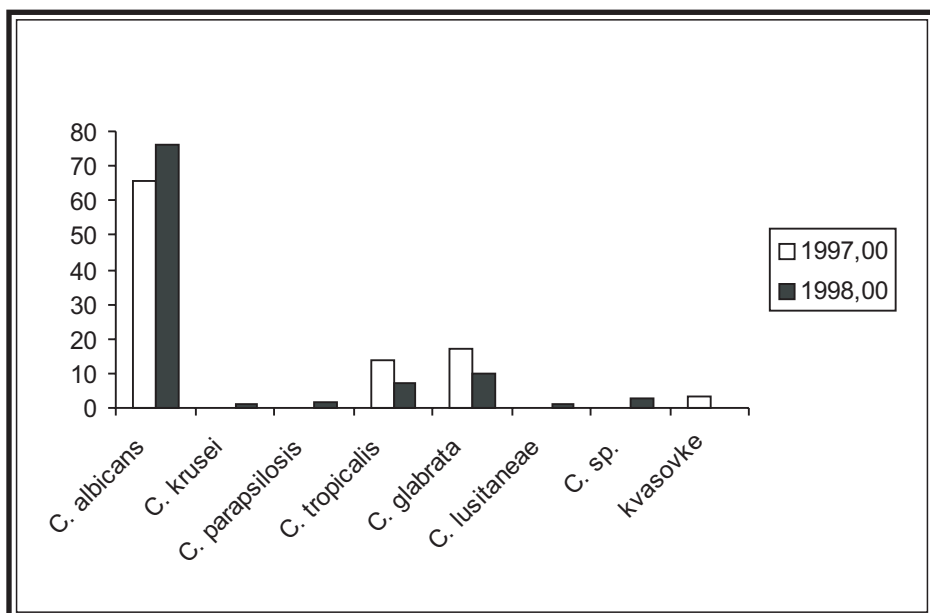
Graf 2. Delež posamičnih vrst - oddelek za kirurško reanimacijo



Graf 3. Delež posamičnih vrst – »neintenzivni« kirurški oddelki



Graf 4. delež posamičnih vrst – interni oddelek za intenzivno zdravljenje



Literatura:

1. David AD, Kenneth WB. Fungal infection in surgical patients. *Am J Surg* 1996; 171: 374-81.
2. Fridkin SC, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 1996; 9: 499-511.
3. Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:462-478.
4. Kossmann T, Morganti-Kossmann MC, Smith P, Decurtins M. Oportunistische Infektionen bei Patienten mit gestörter Abwehrlage. *Unfallchirurg* 1993; 98: 176-80.
5. Anaissie E. Oportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center review. *Clin Inf Dis* 1992 suppl. 1.
6. Pfaller M, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 1992: 287-91.
7. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clinical Microbiol Rev.* 1996;9:499-511.
8. Beck-Sague CM, Jarvis TR. Secular trends in epidemiology of nosocomial fungal infections in the united states, 1980-1990. *J Infect Dis.* 1993;167:1247-1251
9. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Clin Infect Dis.* 1992;15:414-421
10. Plouffe JF, Brown DG, Silva J, et al. Nosocomial outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia related to intravenous infusions. *Arch Intern Med.* 1977; 137:1686-1689
11. Branchini ML, Pfaller MA, et al. Genotypic variation and slime production among blood catheter isolates of *Candida parapsilosis*. *J Clin Microb.* 1994;32:452-456
12. Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR. Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics and evaluation of factors influencing outcome. *Rev Infect Dis.* 1989;2: 379-390
13. Bille J, Glauser MP, et al. Evaluation of the susceptibility of pathogenic *Candida* species to flukonazol. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1997;16:924-927

GLIVNE OKUŽBE V ENOTI ZA INTENZIVNO TERAPIJO OTROK

**Štefan GROSEK, Mirjana PETRESKA, Tadeja MATOS,
Metka DERGANČ, Janez PRIMOŽIČ, Marjetica ŠKERL**

GLIVNE OKUŽBE V ENOTI ZA INTENZIVNO TERAPIJO OTROK

Štefan GROSEK, Mirjana PETRESKA, Tadeja MATOS, Metka DERGANČ, Janez PRIMOŽIČ, Marjetica ŠKERL

IZVLEČEK

Glivne bolnišnične okužbe pri nenevtropeničnih in netransplantiranih bolnih otrocih zdravljenih v enoti za intenzivno terapijo v zadnjem desetletju dramatično naraščajo. Najbolj pogosta patogena sta *Candida albicans* in *ne-albicans Candida sp.* (*C. glabrata*, *C. parapsilosis* in *C. krusei*). Dejavniki tveganja so številni, od prekomerne, dolgotrajne uporabe antibiotikov s širokim delovanjem, do dolge ležalne dobe po velikih in obsežnih kirurških posegih, vstavljenih globokih venskih katetrov, itd. Klinične oblike okužbe so različne in pri lažjih oblikah se velikokrat težko odločimo med tem, kaj je še kolonizacija, in kaj že okužba. Tesno sodelovanje klinika z mikrobiologom in izdelava algoritmov odločanja, nam pomagajo pri vsakdanjem delu z bolniki, za katere sumimo, da so okuženi z glivami.

Ključne besede: *Candida albicans*, *ne-albicans Candida sp.*, nenevtropeničen otrok, netransplantiran otrok, protiglivično zdravljenje

ABSTRACT

Number of fungal infections in non-neutropenic and non-transplant sick children in intensive care units in last decade dramatically increase. Among fungi the most prevalent pathogens are *Candida albicans* and *non-albicans sp.* (*C. glabrata*, *C. parapsilosis* and *C. krusei*). Risk factors are multiple, overuse and prolong treatment with broad-spectrum antibiotics, prolong hospitalisation, big surgical repairs, central venous lines, etc. The clinical signs and symptoms of fungal infections are not helpful to differentiate between infection and colonisation. Close co-operation among intensivist and microbiologist is a prerequisite for better decision when infection with fungi is suspected.

Key words: *Candida alnicans*, non-albicans *Candida spp.*, non-neutropenic and non-transplant sick children, antifungal treatment

UVOD

Glivne bolnišnične okužbe, posebaj s *Candida albicans* in ne-*albicans Candida sp.* danes mnogo pogosteje povzročajo hude bolnišnične okužbe v otroških in odraslih intenzivnih enotah kot nekdaj. Porast okužb je opazen predvsem pri nenevtropeničnih in netransplantiranih kritično bolnih in ki nimajo aidsa in ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje po nekaterih boleznih in kirurških posegih, ki so bile v bližnji preteklosti težje ali sploh neozdravljive. Dejavniki tveganja za nastanek glivnih okužb pri kritično bolnih otrocih so veliki kirurški posegi v trebuhu, na srcu, hude poškodbe večih organov in opekline, ki zahtevajo dolgotrajno zdravljenje s krvavim nadzorom delovanja srca in obtočil, umetnim predihavanjem in ostalim podpornim delovanjem organov, ki so odpovedali (npr. peritonealno ali hemodializo, zunajtelesno membransko oksigenacijo-ECMO itd.). Prav tako med dejavnike tveganja sodijo tudi delna ali popolna parenteralna prehrana preko globokih osrednjih ven in uporaba široko delujočih antibiotikov. Pri novorojenčkih izredno nizke teže, ki zahtevajo dolgotrajno nego in zdravljenje, je večkratna uporaba antibiotikov, združena z dolgotrajnim zdravljenjem neodvisni dejavnik tveganja za okužbo s *Candida sp.* okužbe. Pri njih so pogoste glivne okužbe sečil in po nekaterih podatkih se le-te pojavijo bolj zgodaj kot bakterijske okužbe sečil. Kar v 35 odstotkih so povezane s klinično sliko mašenja votlega sistema sečil s skupki gliv (1).

Diagnostični postopki prepoznavne glivnih okužb potekajo v intenzivni enoti, vedno z delovno mislijo, ali ima intenzivni bolnik dejavnike tveganja, ki ga uvrščajo med kandidate, da zboli za eno od glivnih okužb ali ne. Ravno zato aktivno iščemo klinične, laboratorijske, predvsem pa mikrobiološke dokaze (mikroskopski pregled in kultiviranje diagnostičnih in nadzornih kužnin). Pri *Candida sp.* okužbah v EIT v osnovi ločimo tiste, ki se širijo preko kandidemije (hematogen razsoj) v različne organe in tiste ki zaradi razrasta in prodiranja gliv v globino preko poškodovane kože in sluznic povzročajo lokalno okužbo enega ali več (nehematogeno nastale okužbe).

Pri odločitvi, ali je osamitev *Candida sp.* iz kužnin okužba ali samo kolonizacija, si pomagamo z odločitvenim algoritmom (Slika 1), ki ga je potrebno ponavljati, dokler nismo prepričani, da smo se o diagnozi in terapiji odločili pravilno. Pri odločitvi se držimo načela, da je osamitev gliv iz krvi, tkiv ali telesnih tekočin, ki so normalno sterilne, absolutna indikacija za začetek zdravljenja. To pa ne velja, ko imamo npr. urin ali aspirat traheje, odvzet pri katetriziranemu ali intubiranemu bolniku. Načelno je osamitev *Candida sp.* iz

2 ali več mest (npr. aspirata traheje, urina, kože ob rani ali blata), in to v velikem številu, lahko že prvi znak, da bo tak bolnik zbolel za glivno okužbo, ali pa da je v resnici že zbolel.

Zdravilo izbire je še vedno amfotericin B, ki edini dobro deluje tudi proti nekaterim ne-albicans *Candida sp.*, ki so danes že odporne proti flukonazolu. V zadnjih letih amfotericin B na prvem mestu že zamenjuje flukonazol, ki ga le v primeru odpornosti gliv na flukonazo zamenjamo z amfotericinom B.

POJAVLJANJE GLIVNIH OKUŽB

Najbolj obširni podatki o naraščanju bolnišničnih okužb z glivami prihajajo iz Združenih držav iz Centra za nadzor in preprečevanje okužb, kjer v okviru nacionalnega programa za spremljanje bolnišničnih okužb (ang. National Nosocomial Infection Surveillance-NNIS), opazujejo predvsem porast glivnih okužb v zadnjih letih. Tako je med leti 1980 in 1989 naraslo število glivnih primarnih seps skoraj za petkrat v velikih učnih in za dvakrat v manjših bolnišnicah (manj kot 200 postelj). V enakem obdobju pa je število vseh glivnih okužb poraslo od 2 na 3,8 na 1000 odpuščenih bolnikov. Največji porast so opazovali pri kirurških bolnikih, predvsem pri bolnikih s poškodbami in opeklinami, nato po srčnih operacijah in splošnih kirurških posegih. Kar 80 odstotkov vseh bolnišničnih okužb so povzročile *Candida sp.* (2, 3). V evropski enodnevni prevalenčni študiji – EPIC, ki je potekala v 14 državah in 1417 odraslih intenzivnih enotah, so *Candida sp.* osamili v 17,1 odstotkih, in je bila med osamljenimi organizmi na 5. mestu. Več kot polovico bolnikov je bilo zdravljenih s protiglivičnimi zdravili (4, 5).

Tudi Slovenija se ponaša s svojimi podatki. Zanimiva je slovenska enodnevna prevalenčna študija, ki je potekala v 25 kirurških in mešanih (internističnih/kirurških) intenzivnih enotah 1997. Leta. V tej študiji si je okužba s *Candida sp.* delila 5. mesto z bakterijama *Klebsiella pneumoniae* in *Acinetobacter sp.*, in je predstavljala 6,8 odstotkov vseh okužb (6).

V neonatalnih intenzivnih enotah so številna poročila o okužbah in izbruhih z glivami. V Sloveniji je največ objavljala s področja neonatalne sepse prof. dr. Metka Derganc (7). Ko smo vpeljali na Kliničnem oddelku za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Kliničnega centra v Ljubljani spremljanje vseh neonatalnih in pediatričnih okužb v intenzivni terapiji s pomočjo WHOCARE računalniškega programa, smo ugotovili, da se pojavljajo najpogosteje

okužbe sečil katetriziranih novorojenčkov z glivo *Candida albicans* – kandidurija. *Candida albicans* je bila med mikroorganizmi, ki povzročajo okužbo sečil, na prvem mestu, in na petem mestu med mikroorganizmi, ki povzročajo bolnišnične neonatalne pljučnice. V triletnem obdobju 1996 - 98 katetrskih seps s *Candida albicans* nismo odkrili, so pa bile tri nekatetrske sepse in sicer: ena sepsa leta 1996, in dve v letu 1997. Vse tri sepse so imeli novorojenčki s težko kirurško boleznijo in sicer z neonatalno rupturo ledvice, perforacijo sigme in z odprtim Botallovim vodom in kronično pljučno boleznijo. Vsi trije so bili premeščeni v intenzivno enoto zaradi operativnega posega (8).

Študija Kossoffa s sod., napravljena v neonatalni intenzivni enoti, je pokazala, da se je povečalo število okužb novorojenčkov s *Candida sp.* kar za 11-krat v 15-letnem obdobju (med leti 1981 in 1995). V obdobju 1981 – 1990 je bil glavni povzročitelj okužb gliva *Candida albicans*, medtem ko je v drugem obdobju *C. parapsilosis* povzročila 60 odstotkov glivnih okužb. Smrtnost je bila pri *C. albicans* 26 odstotna, medtem ko je bila pri *C. parapsilosis* 4 odstotna (9).

Med otroki je prav tako opazen večkratni porast okužb z glivami, predvsem s *Candida albicans*. V Sloveniji po podatkih, dobljenih iz Biomedicina Slovenica, razen pri otrocih z malignimi hematološkimi boleznimi, ni najti člankov o glivnih okužbah otrok (10). O glivnih okužbah pri nenevtropeničnih otrocih je v okviru problemov bolnišničnih okužb novorojenčkov in dojenčkov pisal avtor (Grosek s sod.), kjer je navajal visok odstotek bolnišničnih glivnih okužb sečil, medtem ko je bil odstotek katetrskih seps in pljučnic otrok nižji. Skupaj pa sta *Candida albicans* in ne-*albicans Candida sp.* v razvrstitvi mikroorganizmov zasedali drugo mesto, pri katetrskih sepsah in bolnišničnih pljučnicah pa tretje mesto. Od teh je bilo 88 odstotkov osamljenih gliv *Candida albicans* in 12 odstotkov ne-*albicans Candida sp.* (8).

PATOGENEZA OKUŽBE S *CANDIDA SP.*

Kolonizacija kože in sluznic *Candida sp.* je prisotna tudi pri zdravem otroku. Pri uporabi antibiotikov, predvsem s širokim delovanjem, pride pri nenevtropeničnih in netransplantiranih otrocih v intenzivni terapiji do obsežne kolonizacije. Širjenje po površini in v globino v nekem trenutku pripelje do kandidemije s hematogenim razsojem v različne oddaljene organe - govorimo o invazivni, diseminirani, globoki kandidiazi z bolezensko prizadetostjo različnih organov (endoftalmitis, katetrška sepsa, gnojni flebitis, multipli

abscesi, endokarditis, perikarditis, artritis, osteomielitis, meningitis in hepatosplenična kandidiaza). Nehematogeno nastale okužbe nastanejo, ko preko poškodovane kože in sluznice glive prodirajo v globino in povzročajo lokalno globoko okužbo, in to največkrat votlih organov ali telesnih votlin. Prodirajo lahko tudi preko telesnih odprtih navzgor ali navzdol - ascendentno ali descendentno do votlih organov (orofaringealna kandidiaza, ezofagitis, gastrointestinalna kandidiaza, aspiracijska pljučnica, peritonitis, intraabdominalni absces, okužba rane, cistitis, pielitis, pielonefritis).

Ena najtežjih nalog zdravnika v enoti za intenzivno zdravljenje je ločevanje med glivno kolonizacijo in glivno okužbo pri bolniku, ki ima nepojemajoče znake hude klinične sepse. Iz posameznih kužnin (urin, izloček iz dihal, blata, kože) smo osamili glive, medtem ko je bila hemokultura sterilna, odvzema koščka tkiva za kultivacijo iz prizadetih tkiv pa nismo odvzeli. Da je več kot polovica nenevtropeničnih bolnikov, zdravljenih v EIT, po 10 dneh kolonizirana z glivami, je dobro znano in prav tako je znano, da do težke okužbe z glivami ne pride brez predhodne obsežne kolonizacije. Na vprašanje, kdaj kolonizacija preide v okužbo, pa še vedno težko odgovorimo (11). Vsekakor je obsežna kolonizacija iz večjih odvzemnih mest povezana z večjim tveganjem za nastanek okužbe in večjo smrtnostjo. Uporaba raznih indeksov kot npr. indeks kolonizacije z glivami (angl. candida colonisation index-CCI), je zdravniku lahko v dodatno pomoč pri odločitvi za zdravljenje. CCI je bil razvit zaradi tega, da bi povečali napovedno vrednost za nastanek glivne okužbe na osnovi razmerja med številom pozitivnih osamljenih kužnin iz različnih odvzemnih mest in skupnim številom poslanih kužnin. Če je razmerje večje od 0,5, je statistična verjetnost, da gre za okužbo in ne za kolonizacijo, zelo velika ($P < 0,001$). Za razliko od CCI, ki je dober pokazatelj verjetnosti okužbe, pa je samo število pozitivnih osamitev slabši pokazatelj, saj tudi bolniki z dvema ali več kot dvema koloniziranimi mestoma večkrat niso razvili hude kandidiaze (12).

KDAJ POSUMIMO NA OKUŽBO S *CANDIDA SP.* PRI NENEVTROPENIČNEM NETRANSPLANTIRANEMU OTROKU V EIT IN KAKO UKREPAMO?

Klinično sliko hude okužbe s *Candida sp.* (na primer hudo potekajoča sepsa) težko razlikujemo od katerekoli hudo potekajoče bakterijske ali virusne sepse ali celo od neinfekcijskega sistemskega imunskega odgovora (angl.

systemic inflammatory response syndrome-SIRS) po hudi travmi, veliki operaciji, opeklini ali pri novorojenčku po težkem porodu s hipoksijo. Našo pozornost pri kritično bolnih otrocih v intenzivni enoti zato usmerimo v iskanje obsežne kolonizacije, ne samo z bakterijami ampak tudi z glivami, in tudi virusi na tistih tistih mestih na telesu, ki so, lahko začetniki lokalne ali sistemske okužbe. Za to, da osamitev določenega mikroorganizma opredelimo, ali kot kontaminanta ali kot povzročitelja bolezni, morajo biti prisotni določeni diagnostični (mikrobiološki, laboratorijski in klinični) kazalci. Take kazalce, ki jih uporabljamo za vključitev ali izključitev, ali je okužba bolnišnična ali doma pridobljena, vključujejo kriteriji Centra za nadzor in preprečevanje kužnin iz Atlante (CDC kriteriji). Za mikrobiološko potrditev je potrebno odvzeti in kultivirati t.i. *diagnostične kužnine*, ki jih odvezamo iz vzorcev notranjih organov ali organskih sistemov oziroma njihovih izločkov (kri, likvor, urin, aspirat traheje), ki so normalno sterilni. Če iz diagnostičnih kužnin osamimo mikroorganizem, običajno to pomeni okužbo. Izjema sta osamitvi mikroorganizmov iz aspirata traheje pri bolnikih s traheostomsko kanilo ali nosno-sapnično cevko (tubusom), ki so umetno predihavani, ker pri njih pride pogosto do kolonizacije spodnjih dihalnih poti brez okužbe in moramo osamitev mikroorganizma interpretirati v skladu s klinično sliko in laboratorijskimi kazalci vnetja. Isto velja za bolnike, ki imajo urinski kateter ali nefrostomski kateter, kjer bomo skoraj vedno osamili mikroorganizme, bolnik pa ne bo imel znakov okužbe. Poleg diagnostičnih kužnin pa jemljemo in kultiviramo tudi t.i. *nadzorne kužnine*, ki jih jemljemo s predela žrela, rektuma, iz blata, s poškodovane kože ob traheostomski in hranilni kanili, preležanin itd. Nadzorne kužnine jemljemo z namenom, da ocenimo, kakšna je stopnja kolonizacije ali okuženosti bolnika z bakterijami, virusi in glivami, ki lahko povzročijo okužbo. Pri intubiranih in kateriziranih bolnikih štejemo odvzem kužnin iz spodnjih dihal in urinskih katetrov pod nadzorne kužnine. Z njimi poskušamo slediti stopnjo kolonizacije in oceniti tveganje za nastanek okužbe sečil ali pljučnice, ki sta pri teh bolnikih zelo pogosti in verjetni. Pri spremljanju kolonizacije z glivami in najpogosteje s *Candida sp.* pri nenevtropeničnih, netransplantiranih bolnikih ni enostavnega odgovora, kdaj moramo začeti z zdravljenjem bolnika, in kdaj lahko počakamo. Vrednotenje količine gliv v kliničnem vzorcu - semikvantitativno in kvantitativno, ter takojšnje sporočanje rezultatov z direktnim mikroskopiranjem preparatov nam pomaga pri vrednotenju obremenjenosti otroka z glivami in pri odločitvi, kdaj se odločiti za začetek zdravljenja zaradi velike verjetnosti, da bo, ali da je že prišlo do okužbe (angl. pre-emptive therapy–*predvidevano zdravljenje*). Uporaba raznih indeksov kot npr. indeks kolonizacije z glivami (angl. Candida colonisation index - CCI), zdravniku

dodatno pomaga pri njegovi odločitvi za zdravljenje ali za ponovitev preiskav, spremljanje bolnikovega stanja in čakanje z začetkom zdravljenja (12). Za kirurške bolnike v enotah za intenzivno zdravljenje je Ameriško združenje za kirurgijo izdelalo v primeru sistemske kandidiaze algoritem. Algoritem izhaja iz ogroženega kirurškega bolnika, da se kolonizira in okuži z glivami oz. candida sp in razvije sistemska kandidiazo (13).

Na kliničnem oddelku za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo smo po pregledu otrok v triletnem obdobju 1996 – 98, in to vseh, ki so imeli diagnozo bolnišnične okužbe s *Candida sp.*, skupaj z mikrobiologom pripravili algoritem, kako naj ukrepamo pri vsakdanjem delu, kjer imajo praktično vsi otroci enega ali več dejavnikov tveganja, ki te otroke uvrščajo v skupino kritično bolnih otrok z velikim tveganjem za nastanek bolnišnične *Candida sp.* okužbe ali okužbe z drugo glivo (Slika 1).

ZDRAVLJENJE OTROK S SUMOM NA GLIVNO OKUŽBO ALI S POTRjeno GLIVNO OKUŽBO

Poleg sistemske kandidiaze, ki ima zelo težak potek, in kjer je odločitev o začetku protiglivnega zdravljenja dokaj lahka, predstavljata poseben problem lokalni okužbi s *Candida sp.*, – candiduria in osamitev *Candida sp.* iz aspirata traheje, pri umetno predihavanih otrocih z urinskim katetrom. Če je tak otrok pred nekaj dnevi preboleval bakterijsko okužbo-sepso, pljučnico, itd, zdravljenje v EIT pa je podaljšano zaradi različnih dejavnikov tveganja, potem osamitev gliv lahko predstavlja dvoje: in sicer najverjetneje kolonizacijo, ali pa v redkih primerih, lokalno okužbo. V takih primerih se odločamo, da ponovimo odvzem diagnostičnih in tudi nadzornih kvantitativnih kužnin, ki nam povedo, kakšna je obremenitev organizma z glivami. Če se število kolonij poveča, in če so tudi nadzorne kužnine močno pozitivne, potem se glede na klinično in laboratorijsko sliko odločimo, ali bomo začeli z zdravljenjem ali ne. Če se CRP zveča, bolnik je kljub antibiotikom febrilen, se odločimo za zdravljenje, to je t.i. *predvidevano zdravljenje* (angl. pre-emptive therapy). Dolžina trajanja zdravljenja je krajša, danes začnemo s sistemskim dajanjem flukonazola, ki ga lahko zamenjamo kasneje za peroralnega in nato ukinemo, če pri naslednjem odvzemu kužnin glive več ne porastejo, ali se je otrokovo stanje tako hitro in dobro izboljšalo, da več ne potrebuje intenzivnega zdravljenja. *Profilaktičnega zdravljenja* pri ne-nevotropeničnih in ne-transplantiranih otrocih v glavnem ne uporabljamo,

medtem ko se pri sumu na sistemsko kandidiazo brez osamljenih gliv iz kužnin odločimo za izkustveno zdravljenje s protiglivnimi zdravili. Dokončno zdravljenje imenujemo tisto zdravljenje, ko imamo mikrobiološki dokaz, da je bila *Candida* osamljena iz krvi ali iz sterilnega mesta telesa.

Zdravili, ki ju največ uporabljamo, sta flukonazol in amfotericin B. Prvo zdravilo zdaj uporabljamo veliko več kot drugo, čeprav nas skrbijo poročila o odpornosti nekaterih ne-*albicans candida* sp na flukonazol. O dolžini zdravljenja in o najboljši izbiri protiglivnega zdravljenja se posvetujemo z infektologom. O zdravljenju in o sodobnem sistemskem zdravljenju glivnih okužb pa je bilo obširno napisano na Infektološkem simpoziju 1998, in zato na tem mestu ne bomo ponavljali (14).

PREGLED 3 LETNEGA SPREMLJANJA NOVOROJENČKOV IN OTROK, KI SO BILI ZDRAVLJENJI ZARADI GLIVNIH OKUŽB

V 3-letnem obdobju med 1996 – 1998 smo v Enoto za intenzivno terapijo, Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo Kliničnega centra v Ljubljani sprejeli na zdravljenje 1229 novorojenčkov in otrok do 12 leta starosti. Med zdravljenimi novorojenčki jih je bilo 30 odstotkov s prirojenimi napakami, ki zahtevajo kirurško zdravljenje in 70 odstotkov novorojenčkov, ki imajo zaradi različnih problemov v novorojenčkovem obdobju dihalno stisko s spremljajočimi problemi nedonošenosti in težkega poroda. V pediatrični skupini zdravljenih otrok je situacija ravno obratna, in je kar 70 odstotkov otrok sprejetih na zdravljenje po večjem kirurškem posegu ali težji poškodbi, le 30 odstotkov ali manj pa zaradi internističnih problemov, kot so zastrupitve, utopitve, motnje presnove, krči, hudimi okužbami itd. Štiristoenaindvajset otrok od 1229 sprejetih (34,4 odstotkov) je med zdravljenjem v EIT zbolelo za eno od lažjih ali težjih bolnišničnih okužb. Devetintrideset otrok in novorojenčkov od 421 (9,3 odstotkov), pa je med zdravljenjem prebolelo tudi lokalno ali sistemsko okužbo z glivami in to predvsem s *Candida albicans* (84,6 odstotkov otrok) in ne-*albicans Candida* sp. (15,4 odstotkov otrok) (*C. tropicalis*, *C. glabrata* in *C. parapsilosis*). Razpredelnici 1 in 2 prikazujeta razvrstitev okužbe s kandidami pri novorojenčkih in otrocih. V razpredelnici so prikazani osamljeni mikroorganizmi, ki so povzročili katetrške sepse, pljučnice umetno predihavanih otrok in okužbe sečil zaradi vstavljenega urinskega katetra.

Razpredelnici 3 in 4 prikazujeta število in vrsto glivnih okužb novorojenčkov in otrok z bolnišničnimi glivičnimi okužbami. V obeh strostnih skupinah prevladujeta glivični okužbi sečil, pri novorojenčkih trije in otrocih med leti 1986–1988 (13). Sepse in pljučnice so v obeh starostnih skupinah enakomerno razporejene. Razpredelnica 5 prikazuje novorojenčke in dojenčke z domačimi ali v drugi bolnišnici pridobljenimi glivičnimi okužbami. Teh okužb je bilo vsega skupaj 6 od 39 okužb (15,4 odstotkov), tri so bile opredeljene kot pljučnice in tri kot okužba sečil. V razpredelnicah 6 in 7 prikazujemo število glivnih okužb po letih in po posameznih otroških kirurških oddelkih. V skupini neopredeljenih otrok je največje število okužb in sicer 12. Sedem od teh otrok je novorojenčkov in 5 so večji otroci, kot npr. otrok s pljučnim edemom, s hemolitičnouremičnim sindromom in ledvično odpovedjo, po prebolelem meningitisu z akutnim respiracijskim sindromom, po operaciji in kemoterapiji zaradi Wilmsovega tumorja in z ledvično odpovedjo. Otroci z abdominalnimi kirurškimi obolenji (tukaj predvsem prednjačijo otroci po operacijah Hirschsprungove bolezni ali po perforaciji črevesja predstavljajo pretežno skupino otrok, ki so razvili glivno okužbo. Približno enako je v skupino otrok po srčnih operacijah in to kompliciranih z dolgotrajnim potekom in neredko tudi ledvično odpovedjo, ki je zahtevala podporno zdravljenje s peritonealno dializo.

Dejavniki tveganja za glivno okužbo so v naših skupinah otroci po dolgotrajni in težki srčni ali abdominalni operaciji, ki se zaplete še z odpovedjo drugih organskih sistemov, kot npr. dihal in ledvic. Poraba antibiotikov je tudi neodvisni dejavnik tveganja predno pride do glivne okužbe. V skupini naših otrok je kar 80 odstotkov dobivalo tri ali 4 antibiotike (ponavadi po dva skupaj, da smo pokrili grampozitivne in gramnegativne klice). Da so bili ti otroci tudi po laboratorijskih kriterijih hudo bolni, govori tudi podatek, da je bila mediana vrednost C-reaktivnega proteina ob nastopu okužbe 67 mg/mL (prva in tretja kvartila; 18 in 156 mg/mL) oz. povprečna vrednost 82 mg/mL. Zdravljenje je bilo v letu 1996 v več kot polovici primerov začeto z amfotericinom, v letu 1997 sta bili obe zdravili enako velikokrat uporabljeni, medtem ko smo se v letu 1998 praktično popolnoma preusmerili, da začnemo zdravljenje s flukonazolom. Čeprav so poročila o odprnosti ne-albicans *Candida sp.*, predvsem *C. krusei*, *glabrata* in *lusitaniae*. Pri nas okužbe s *C. krusei* nismo imeli, imeli smo le eno okužbo s *C. glabrata* leta 1996. Od vseh otrok sta umrla samo dva (2/39, 5 odstotkov) in še to dojenka zaradi neonatalnega sistemskega vaskulitisa, ki je privedel postopoma do dokončne odpovedi ledvic in nato ostalih organov. Drugi otrok, ki je umrl, je že bil

operiran zaradi ventrikulskega septum defekta in Hirschsprungove bolezni, k nam pa je bil premeščen iz druge bolnišnice po reanimaciji.

Iz razpredelnic nismo izključili štirih otrok, ki ne spadajo v t.i. skupino nenevtropeničnih ne-transplantiranih otrok, saj sta bila dva po transplantaciji ledvice in eden z limfomom in eden po operaciji Wilmsovega tumorja. Otrok z limfomom je preboleval sepso, prav tako eden otrok po transplantaciji ledvice, ostala dva pa sta imela okužbo sečil oz. pljučnico.

ZAKLJUČEK

Glivne okužbe novorojenčkov in otrok se pojavljajo vedno pogosteje pri nenevtropeničnih in ne-transplantiranih otrocih zdravljenih v EIT. Klinična slika in diagnostika nista enostavni, zato moramo, pri otrocih, kjer pričakujemo veliko število dejavnikov tveganja biti pozorni in jemati poleg diagnostičnih tudi nadzorne kužnine. Zdravljenje in dolžina trajanja zdravljenja je odvisna od tega ali preboleva sistemsko ali lokalno okužbo in kakšen je klinični potek. Samo tesno sodelovanje z mikrobiologom in infektologom je jamstvo za dober izhod zdravljenja.

Tabela 1. Povzročitelji treh najpogostejših bolnišničnih okužb otrok v Enoti za intenzivno terapijo otrok, Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo- v letih 1996—1998.

Tabela 1. Mikrobni povzročitelji treh najpogostejših bolnišničnih okužb otrok v Enoti za intenzivno terapijo otrok Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo v letih 1996—1998.

Otroci					
1 mesec—12 let					
Mikroorganizmi*	Katetrške seapse	Pljuènice	Okužbe seèil	Skupaj 1996—98	Delež %
1. Koagulaza negativni stafilokoki	19	2	0	21	21,6
2. Candida albicans in ostale Candida sp (parapsilosis, tropicalis, glabrata)	2	5	12	19	19,6
3. Enterobacter sp.	0	5	4	9	9,3
4. Escherichia coli	2	1	6	9	9,3
5. Enterococcus faecalis	3	1	4	8	8,2
6. Staphylococcus aureus	0	6	0	6	6,2
7. Pseudomonas aeruginosa	0	6	0	6	6,2
8. Stenotrophomonas maltophilia	0	1	1	2	2,1
9. Moraxella catarrhalis	0	2	0	2	2,1
10. Haemophilus influenzae	0	2	0	2	2,1
11. Streptococcus pneumoniae in ostali streptokoki (beta hemolitièni, viridans)	0	2	0	2	2,1
12. Ostali mikroorganizmi	1	5	3	9	9,0
Skupaj	27	38	32	97	100%

* Mikrobiološke preiskave so bile opravljene na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani.

** Virusna etiologija je bila ugotovljena z imuno fluorescenco.

Tabela 2. Mikrobní povzročitelji treh najpogostejših bolnišničnih okužb novorojenčkov v Enoti za intenzivno terapijo otrok Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo v letih 1996—1998.

Novorojenèki					
0—27 dni					
Mikroorganizmi*	Katetrške seapse	Pljuènice	Okužbe seèil	Skupaj 1996—98	Delež %
1. Koagulaza negativni stafilokoki	22	8	1	31	43,0
2. Candida albicans	0	3	4	7	9,7
3. Ostale Klebsielle sp. (oxyt., sp.)	0	4	3	7	9,7
4. Enterobacter sp.	0	3	3	6	8,3
5. Enterococcus faecalis	3	0	2	5	6,9
6. Virusi* **	0	5	0	5	6,9
7. Staphylococcus aureus	1	1	1	3	4,2
8. Ostali mikroorganizmi	2	6	0	8	11,2
Skupaj	28	30	14	72	100%

Tabela 3. Povzročitelji najpogostejših bolnišničnih glivnih okužb novorojenčkov v Enoti za intenzivno terapijo otrok Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo v letih 1996—1998.

Novorojenèki					
od rojstva – 27. dni z bolnišniènimi okužbami					
Okužbe s Candida albicans in ostalimi Candida sp* .	1996	1997	1998	Skupaj	Odstotki
Sepsa in katetrška sepsa	1	1	0	2	28,6 %
Pljuènica	1*	0	1	2	28,6%
Okužba seèil	0	2	1	3	43 %
Ostale okužbe	0	0	0	0	0 %
Skupaj	2	3	2	7	100%

Legenda:

* Ena C. tropicalis

Tabela 4. Povzročitelji najpogostejših bolnišničnih glivnih okužb otrok v Enoti za intenzivno terapijo otrok, Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo v letih 1996—1998.

Otroci					
od 1 meseca—12 let z bolnišničnimi okužbami					
Okužbe s <i>Candida albicans</i> in ostalimi <i>Candida</i> sp* .	1996	1997	1998	Skupaj	Odstotki
Sepsa in katetrška sepsa	2	3	1	6	23 %
Pljuènica	2	1	3 ^{1*}	6	23 %
Okužba seèil	7	4 ^{2*}	2 ^{3*}	13	50 %
Ostale okužbe	0	0	1 ^{4*}	1	4 %
Skupaj	11	8	7	26	100%

Legenda:

1* Ena *C. tropicalis*, 2* Ena *C. tropicalis*, 3* Ena *C. tropicalis*, 4* Ena *C. parapsilosis*,

Tabela 5. Povzročitelji najpogostejših doma in drugod pridobljenih glivnih okužb novorojenèkov in otrok v Enoti za intenzivno terapijo otrok, Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo v letih 1996—1998.

Otroci					
z domaèo ali v drugi bolnišnici pridobljeno okužbo					
Okužbe s <i>Candida albicans</i> in ostalimi <i>Candida</i> sp.	1996	1997	1998	Skupaj	Odstotki
Sepsa in katetrška sepsa	0	0	0	0	0 %
Pljuènica	2**	0	1	3	50 %
Okužba seèil	2*	0	1	3	50 %
Ostale okužbe	0	0	0	0	0 %
Skupaj	4	0	2	6	100%

Legenda:

* Ena *C. glabrata*, ** Dve domaèi pljuènici s *C. albicans*

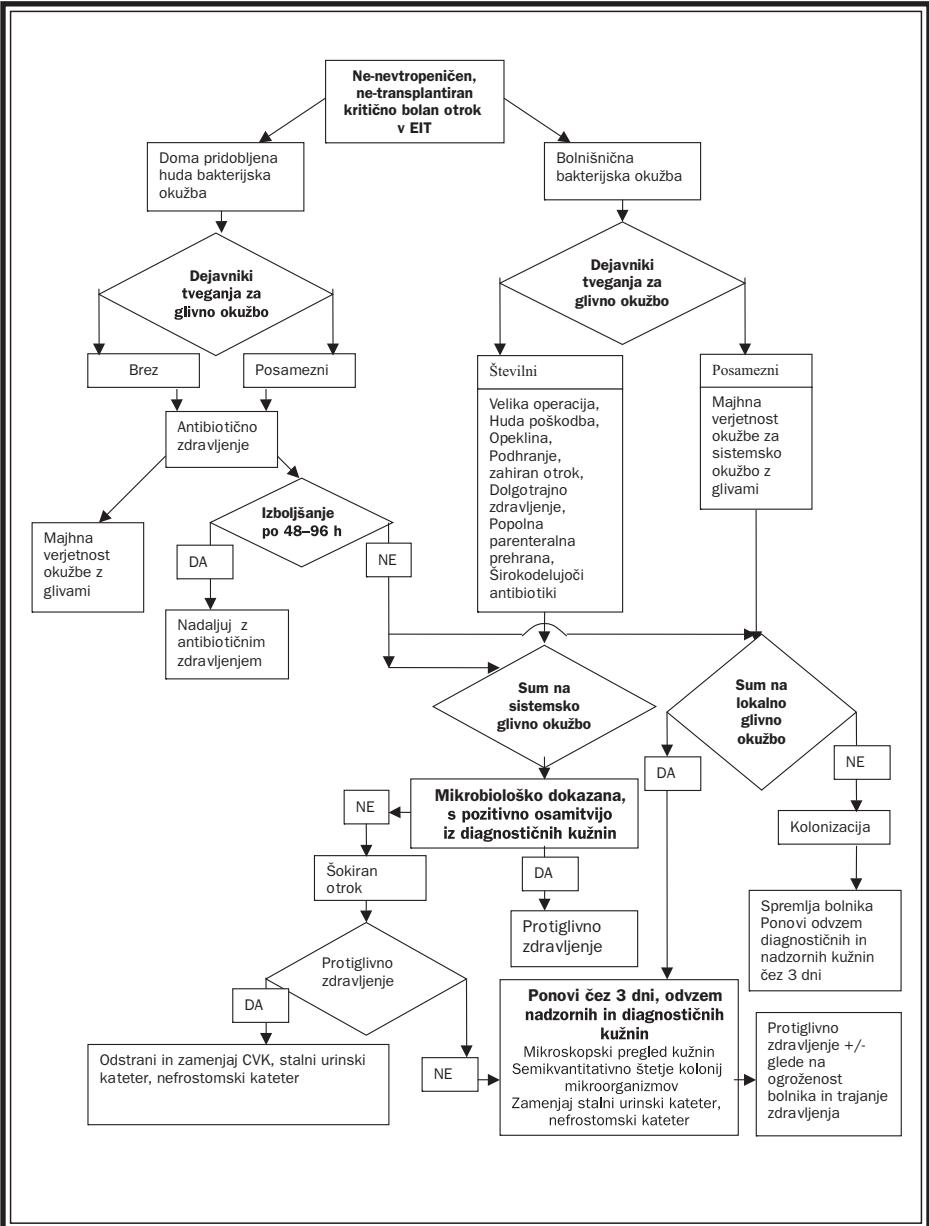
Tabela 6. Število glivnih okužb novorojenčkov in otrok v EIT po posameznih kirurških kliničnih oddelkih, Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo v letih 1996—1998.

Glivne okužbe med 1996 in 1998					
Glivne okužbe po kirurških oddelkih	1996	1997	1998	Skupaj	Odstotki
Neopredeljeni- novorojenčki in otroci z internističnimi obolenji	4	2	6	12	30,8 %
Abdominalna krg.	2	6	0	8	20,5 %
Torakalna krg.	3	0	1	4	10,2 %
Kardiovaskularna krg.	6	1	1	8	20,5 %
Urologija	3	1	1	5	13 %
Nevrokirurgija	0	1	1	2	5 %
Nezgodna kirurgija	0	0	0	0	0 %
Skupaj	18	11	10	39	100 %

Tabela 7. Razdelitev glivnih okužb novorojenčkov in otrok v EIT po posameznih kirurških kliničnih oddelkih, Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo v letih 1996—1998.

Glivne okužbe po posameznih organskih sistemih						
Glivne okužbe po kirurških oddelkih	Sepsa	Pljučnica	Okužba sečil	Ostale okužbe	Skupaj	Odstotki
Neopredeljeni- novorojenčki in otroci z internističnimi obolenji	2	2	9	0	12	30,7 %
Abdominalna krg.	2	2	5	0	9	23 %
Torakalna krg.	0	3	1	0	4	10,2 %
Kardiovaskularna krg.	1	3	3	0	7	18 %
Urologija	2	0	2	0	4	10,2 %
Nevrokirurgija	1	0	0	1	2	5,1 %
Nezgodna kirurgija	0	0	0	0	0	0 %
Skupaj	8	10	20	1	39	100 %

Slika 1. Algoritem ukrepov pri sumu na okužbo ali potrjeni okužbi z glivami (*Candida* sp.) v otroški intenzivni enoti.



Literatura:

1. Phillips JR, Karlowicz MG. Prevalence of candida species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 190–4.
2. Beck-Sague CM, Jarvis WR, and the National Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1890–1990. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247–51.
3. Pfaller M Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 287–91.
4. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infections in intensive care units in Europe (EPIC). *JAMA* 1995; 274: 639–44.
5. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 281–5.
6. Muzlovič I. Prevalence of infections in the ICUs in Slovenia. In: Cerovič O, Štajer D eds.: *Book of invited lectures. Sixth international symposium on intensive medicine. Bled 1997.* Ljubljana Slovenian Society of Intensive Medicine 1997: 131-6.
7. Derganc M, Grosek Š, Lazar I, Moder B, Gubina M. Spremembe povzročiteljev in diagnostika sepse v enoti za intenzivno terapijo. *Slov Pediatr* 1998; 5: Suppl 1: 152–6.
8. Grosek Š, Petreska M, Škerl M, Primožič J, Moder B, Lazar I, Problemi bolnišničnih okužb v neonatačni in pediatrični intenzivni terapiji. V: Paver-Eržen V.: *Podiplomsko izobraževanje iz anesteziologije: sedmi tečaj Portorož. Klinični center v Ljubljani in Medicinska fakulteta, Ljubljana 1999:* 78–93.
9. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clonical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 504–8.
10. Benedik-Dolničar M, Jazbec J, Kitanovski L, Mali P. Glivne okužbe pri otrocih zdravljenih zaradi akutne levkemije in nehodgkinovega limfoma na Pediatrični kliniki v Ljubljani v letih 1990–1995. *Med Razgl* 1996; 35(Suppl 7): 115–9.
11. Petri MG, Konig J, Moecke HP, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997; 23: 317–25.
12. Pittet D, Monod M Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994a; 220: 751–8.
13. Pittet D, Anaissie E, Solomkin JS. When to start antifungal therapy in the non-neutropenic critically ill? In: Vincent JL ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1996. Springer-Verlag Germany 1996; 567–77.
14. Beovič B. Sodobno sistemsko zdravljenje glivnih okužb. In: Strle F, Čižman M, eds. *Zbornik predavanj Infektološki simpozij 1998: Med Razgl* 1998; (Suppl 1): 55–72.

NOZOKOMIALNI PRENOS ROTAVIRUSOV

**Tatjana LUŽNIK BUFON, Mateja POLJŠAK PRIJATELJ,
Jošt KURET, Metka PREVEC**

NOZOKOMIALNI PRENOS ROTAVIRUSOV

Tatjana LUŽNIK BUFON, Mateja POLJŠAK PRIJATELJ, Jošt KURET, Metka PREVEC

IZVLEČEK

V naši študiji smo ugotovili znatno kontaminacijo bolnikovega okolja in rok osebja z enteričnimi virusi. Dokazali smo jih z indirektno encimsko imunsko metodo (ELISA), monoklonskimi protitelesi proti rotavirusu A in adenovirusu 40/41 ter elektronsko mikroskopsko preiskavo (EM). Z omenjenimi preiskavami smo v vzorcih okolja bolnikov z dokazanim virusnim gastroenteritisom v 38,2%, na rokah osebja pri 12% do 45% in v izpirkih uporabljenih rokavic v 72,7% dokazali enterične viruse, predvsem rotavirus A. Z laboratorijsko analizo prepustnosti lateks rokavic smo ugotovili, da rotavirusi prehajajo skozi nekatere vrste rokavic že v 5 minutah. Razen fekalno – oralnega prenosa ima na otroških oddelkih pomembno vlogo v prenosu rotavirusov in pogostosti pojavljanja bolnišničnih okužb kontaminacija rok osebja in površin v okolici bolnika, še zlasti ob neustrezni higieni rok. Razkuževanje rok s 84% alkoholom z dodatkom 1% glicerola se je izkazalo za zelo učinkovito v uničenju rotavirusov na rokah osebja.

Ključne besede: rotavirus, prenos, bolnišnica

ABSTRACT

ur study suggested marked contamination of patient's environment and staff hands with enteric viruses. With indirect enzyme – linked immunoassay (ELISA), monoclonal antibodies against rotavirus A and against adenovirus 40/41, and analyse with electron microscopy (EM) we detected enteral viruses, mostly rotavirus A in children hospitalised with viral gastroenteritis, from environmental samples of potentially contaminated surfaces in 38,2%, on staff hands from 12% to 45% and in washout samples from gloves in 72,7%. The study of latex gloves permeability confirmed that rotaviruses are able to pass through some types of gloves within 5 minutes of use. On paediatric wards rather than fecal – oral transmission, contaminated staff hands and environmental surfaces especially in correlation with bad hand hygiene indicates the role of it in spread of rotavirus and high frequency of

nosocomial infections. 84% alcohol with 1% glycerol was highly effective for hand disinfection.

Key words: rotavirus, transmission, hospital

UVOD

Rotavirusi so najpogostejši povzročitelji črevesnih okužb pri majhnih otrocih, kar smo v več prospektivnih študijah dokazali tudi v našem okolju (1). Bolnik izloča v akutnem stadiju bolezni več kot 10^{10} virusnih delcev na gram iztrebka in že 10^2 delcev zadostuje za okužbo. Po preboleli okužbi izloča rotaviruse po mesecu dni še okoli 2% bolnikov. V prvem letu življenja otroka je letna stopnja rotavirusne diareje v ZDA od 0,82 do 1,05 epizode na otroka (2).

Določanje virusov v iztrebkih postaja vedno bolj pomembno tudi zaradi pogostih bolnišničnih drisk, ki se v bolnišničnem okolju prenašajo predvsem z rokami osebja. Rotavirusi in drugi enterični virusi lahko preživijo več dni na poskusno kontaminiranih laboratorijskih delovnih površinah (3). Tako kot druge viruse jih lahko dokažemo na površinah v bolnikovi okolici in na rokah osebja (3,4,5,6). Narejene so bile tudi študije o spontanem prehajanju enterovirusov skozi različne vrste rokavic (4,7).

BOLNIKI IN METODE

V prospektivni študiji smo pri bolnikih do treh let starosti z gastroenteritisom, hospitaliziranih na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani, v vzorcih iztrebkov z elektronsko mikroskopsko preiskavo (EM) in encimskoimunsko metodo (ELISA) dokazovali virusno etiologijo in to rotaviruse, koronavirus, kaliciviruse, astroviruse in adenoviruse 40/41. Za potrditev adenovirusov skupine F smo uporabili tudi ELISO z monoklonskimi protitelesi (ELISA – IDEIA™ Adenovirus DAKO).

Pri bolnikih z opredeljeno virusno drisko smo želeli dokazati te mikroorganizme tudi v njihovi okolici. Z brisom smo odvzeli vzorce s posteljne površine, posteljnega roba, ograjice postelje, površine omarice, površine mize, tehnice, z infuzijskega stojala, kljuge, pipe, igrač in stetoskopa. Odvzeli smo brise rok osebja (medicinska sestra, zdravnik) z dlani in prstov oz. izpirek površine kože pod fiolo stisnjeno med dva prsta, in to po umivanju ali po razkuževanju rok, ki je sledilo stiku z bolnikom ali njegovo okolico, ter pred stikom z drugim bolnikom. Po opravljeni anogenitalni negi s preiskovalnimi rokavicami smo odvzeli bris rok po odstranitvi rokavic in izpirek uporabljene rokavice. Uporabljali smo transportno gojišče PBS (NaCl , $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$, KHPO_4) v bidestilirani vodi v razmerju 1 : 100. Vanj smo takoj po odvzemu vložili

bris ali pa z 1,5 ml gojišča napolnili prste obrnjenih rokavic po uporabi. Rokavice smo vložili v prazno čašo. Po 5, 10, 15, 20, 30 in 40 minutah smo odvzeli po 20 ml gojišča iz vsakega prsta za EM dokaz virusa in dodatnih 100 ml, da bi z ELISO dokazali rotavirusni ali adenovirusni antigen (3,8).

Opravili smo laboratorijsko testiranje propustnosti neuporabljenih lateks rokavic. Palec in sredinec preiskovalnih Romed in kirurških sterilnih Ansell Gamex rokavic smo polnili z rotavirusno suspenzijo PBS v razmerju 1 : 10. Testirane rokavice smo obesili v prazno čašo in pričeli z odvzemanjem vzorcev transportnega gojišča po 5, 10, 15, 20, 30, 45 in 60 minutah kot je predhodno že opisano. Vzorce smo pregledovali z EM in ELISO.

REZULTATI IN RAZPRAVA

Od enteričnih virusov smo v odvzetih vzorcih brisov ali izpirkov dokazali večinoma rotaviruse skupine A, adenoviruse 40/41 pa le z encimskoimunsko metodo. Slednje si lahko razlagamo na dva načina. Število adenovirusov (manj kot 10^6) je premajhno, da bi jih še lahko določili z EM, možno pa je, da je zdravstveno osebje z umivanjem rok delno uničilo viruse na rokah, vendar so ostali razpadli. Zato smo lahko določili adenovirusne antigene z ELISO.

Enterične viruse, večinoma rotaviruse skupine A smo dokazali:

- pri 38,2% (22/84) vzorcev bolnikove okolice;
- v 12% (3/25) na rokah osebja pred stikom z bolnikom (k bolniku pristopajo s čistimi rokami);
- v 44% (12/25) po umivanju rok, ki sledi stiku z bolnikom ali njegovo neposredno okolico;
- v 0% (0/22) po razkuževanju rok osebja s 84% etanolom z 1% glicerolom po stiku z bolnikom;
- v 45,4% (5/11) na rokah neposredno po odstranitvi preiskovalnih rokavic uporabljenih za anogenitalno nego;
- v 72,7% (8/11) v izpirku zunanje površine uporabljenih rokavic.

Najbolj so nas presenetili rezultati, ki so pokazali veliko kontaminacijo rok z virusi kljub uporabi rokavic. To govori za visoko propustnost rokavic za rotaviruse. Z rasterskim EM so sicer že desetletja dokazovali vdolbine in kanale v lateksnih rokavicah, ki so bili dovolj široki za prehajanje polio virusov (28 nm) in adenovirusov (90 nm) (4). Analogno bi glede na zgoraj omenjene rezultate to lastnost rokavic lahko povezali z rotavirusi s 70 nm premera.

Vsi vzorci izpirka rokavic so bili pozitivni na rotaviruse že po petih minutah z obema uporabljenima laboratorijskima metodama. Pri laboratorijskem poskusu z rotavirusno suspenzijo smo želeli dokazati predhodno opisano prepustnost rokavic (tabela 1). V tem primeru bi sicer lahko komentirali visoko prepustnost kot nerealno, ker v normalnih pogojih osebe pri delu ni izpostavljeno tako visoki koncentraciji virusa in tudi zato, ker predstavlja raztopina "puferski pitisk" na prste rokavic (4).

Tabela 1. Prepustnost preiskovalnih (Romed) in kirurških sterilnih (Ansel Gamex) rokavic za rotaviruse.

čas penetracije	krg. rokavice	preiskovalne rokavice
5 min	negativen	pozitiven
10 min	pozitiven	pozitiven
15 min	pozitiven	pozitiven
30 min.	pozitiven	pozitiven
45 min	pozitiven	pozitiven
60 min	pozitiven	pozitiven

Študija bolnišničnega prenosa v Čilu je s poliakrilamidno gel elektroforezo dokazala, da je imelo 81% bolnikov z bolnišnično rotavirusno okužbo stik z bolniki v isti sobi in v 92% so rotaviruse dokazali tudi v drugih sobah oddelka (9). To bi lahko razložili tudi s spoznanjem avtorjev različnih študij, da so asimptomatski poteki rotavirusnih okužb prisotni poleg obdobja novorojenca in v odrasli dobi ravno tako pri otrocih od 6 do 24 meseca starosti v 6 do 58% (10). Izločanje rotavirusov po preboleli okužbi lahko traja od manj kot sedem dni do več kot 215 dni pri bolnikih s hudim kombiniranim imunskim pomanjkanjem (11). Ob druženju teh bolnikov, ki nimajo osvojenih higienskih navad, lahko prihaja do fekalno-oralnega prenosa, pomembno vlogo pri širjenju okužbe v bolnišnici iz ene v drugo sobo pa je pripisati rokam osebja.

Rotavirus sodi med viruse brez ovojnice in je stabilen pri pH3. To skupino virusov načeloma uniči natrijev hipoklorit (prosti klor > 1000 ppm), nekatere tudi 2% glutaraldehid, 4-8% formaldehid (4). V študijah navajajo, da so v poskusih dokazali dezinfekcijski učinek na rotaviruse pri povidon jodidu (1% aktivnega joda) v 1 minuti, 70% etanolu v 30 min., 3% formaldehidu v 30 min (4,12).

Rotavirusi so stabilni v iztrebku in relativno odporni na običajna razkužila. S tem povezujemo tudi visoko kužnost. V poskusih so dokazali, da s 95% etanolom in s 5% kloriranim fenolom inaktivirajo virus v eni minuti, če gre za organsko kontaminacijo površin. 4 do 10% raztopina formaldehida, nerazredčen povidon jodid, 0,5% hibitan v 70% alkoholu so se izkazali za učinkovite. Primerjali so 21% izopropanol in 35% etanol s 70% etanolom in ugotovili, da nižji koncentraciji potrebujejo dolgo časa za inaktivacijo virusa pri fekalnem onesnaženju rok, v primerjavi s 70% alkoholom, ki v zelo kratkem času dekontaminira roke (4,13). 0,5% klorheksidin v 70% alkoholu je pri higijenskem razkuževanju rok izkazal učinkovitost v 10 sekundah v 95,3% (14). Občutljivost rotavirusov na alkohol, ki je značilna za viruse z ovojnico, je morda moč razložiti z dejstvom, da del viriona prehodno pridobi ovojnico, ki jo izgubi ko vstopi v celico (14). Odstranitev humanih rotavirusnih sevov z rok je s 70% etanolom ali s 70% izopropanolom več kot 100 krat večja kot s tekočo vodo ali tekočim milom (13).

Čeprav je v naši študiji število odvzetih vzorcev premajhno za resnejšo statistično obdelavo, se vendarle nakazuje učinkovitost uporabe alkoholnega razkužila za zmanjšanje prisotnosti rotavirusov na rokah osebja in tako manjšo verjetnost prenosa okužbe od bolnika na bolnika.

ZAKLJUČEK

Nozokomialni prenos rotavirusnih okužb je pogost, saj ima vsak peti otrok z rotavirusno drisko bolnišnično okužbo. Za opredelitev najučinkovitejših ukrepov, ki preprečujejo kontaktni prenos rotavirusov, bomo nadaljevali s kliničnimi in laboratorijskimi preiskavami učinkovitosti različnih alkoholnih razkužil in z analizo propustnosti rokavic iz novejših materialov. Vsekakor pa so tako izkušnje iz literature kot rezultati naših preiskav pokazali, da le z doslednim razkuževanjem rok, ne glede na uporabo rokavic, zmanjšamo tveganje za nozokomialni prenos rotavirusov.

Literatura:

1. Čižman M, Bufon T, Pokorn M, Arnež M, Zakočnik B. Vzroki infekcijske diareje in indikacije za uporabo antibiotikov. *Slov Pediat* 1966; 1-3:124-131.
2. Kapikian AZ, Chanock RM. Viral gastroenteritis. In Evans AS. *Viral infections of humans*. 3rd ed. Plenum medical book company, New York, London. 1991:293-340.
3. Shamim A, Ansari SA, Sattar AS, Sprigthorpe VS, Wells GA, Tostowaryk W. Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J Clin Microbiol* 1988;26:1513-18.
4. Tan JA, Schnagl RD. Inactivation of a rotavirus by disinfectants. *Med J Aust* 1981;1:19-23.
5. T. Lužnik Bufon, M. Poljšak Prijatelj, M. Škerl, AZ. Dragaš. Nosocomial transmission of viral enteropathogen infections. *Abstracts J Hosp Infect* 1998; 40, Suppl A: P.3.6.4.1.
6. M. Poljšak Prijatelj, T. Lužnik Bufon, J. Kuret, I. Šešt, M. Prevec. Propustnost zaščitnih rokavic za rotaviruse in adenoviruse. Zbornik s programom. 2. kongres slovenskih mikrobiologov z mednarodno udeležbo, Portorož 27-30.9.1998: 413-415.
7. Dragaš AZ, Marin J, Derganc M. Ist die nbliche H-ndhygiene in den p-diatrischen Intensivstationen ffr die Inaktivierung von Mikroorganismen ausreichend? *Hyg und Med* 1991;16:216-219.
8. Marin J, Dragaš AZ, Mavsar B. Virus permeability of protective gloves used in medical practice. *Zbl Hyg* 1991;191:516-522.
9. Gaggero A, Avendano LF, Fernandez J, Spencer E. Nosocomial transmission of rotavirus from patients admitted with diarrhea. *J Clin Microbiol* 1992;30:3294-97.
10. Champsaur H, Questiaux E, Prevot J, Henry-Amar M, Goldszmidt D, Bourjouane M, Bach C. Rotavirus carriage, asymptomatic infection and disease in the first two years of life. I. virus shedding. *J Infect Dis* 1984;149:667-74.
11. Jarvis WR, Middleton PJ, Gelfand EW. Significance of viral infections in severe combined immuno-deficiency disease. *Pediatr Infect Dis* 1984;2:187-92.
12. Meng ZD, Birch C, Heath R, Gust I. Physicochemical stability and inactivation of human and simian rotavirus. *Appl Environ Microbiol* 1987;53:727-30.
13. Ansari SA, Sattar AS, Sprigthorpe VS, Wells GA, Tostowaryk W. In vivo protocol for testing efficacy of handwashing agents against viruses and bacteria: experiments with rotavirus and E.coli. *Appl Environ Microbiol* 1998;55:3113-18.
14. Bellamy K, Alcock R, Babb JR, Davies JG, Ayliffe GAJ. A test for the assesment of "hygienic" hand disinfection using rotavirus. *J Hosp Infect* 1993; 24: 201-10.

**EPIDEMIČEN POJAV OKUŽBE
Z ENTEROVIRUSI NA ODSEKU
ZA NEONATOLOGIJO
ODDELKA ZA PERINATOLOGIJO
V MARIBORU**

**Silva BURJA, Jelka REBERŠEK GORIŠEK,
Milena TREIBER, Andreja GOLOB TEKAVC,
Mirjana TODORVIČ GUID**

EPIDEMIČEN POJAV OKUŽBE Z ENTEROVIRUSI NA ODSEKU ZA NEONATOLOGIJO ODDELKA ZA PERINATOLOGIJO V MARIBORU

Silva BURJA, Jelka REBERŠEK GORIŠEK, Milena TREIBER, Andreja GOLOB
TEKAVC, Mirjana TODORVIČ GUID

Izvleček

Med 26. in 28. 11. 1997 je prišlo na neonatalnem odseku oddelka za perinatologijo SBM do epidemičnega pojava okužbe z enterovirusom. Zboleli so štiri novorojenčki rojeni 19. 11. 1997 -istega dne. Pri treh obolelih je šlo za težjo obliko enterovirusnega obolenja z meningitisom v ospredju. Enterovirus je bil odkrit v likvorju s PCR metodo. Četrty novorojenček je imel diskretno nevrološko simptomatiko v obliki prekomernega tremorja, vendar pri njem ni uspelo potrditi povzročitelja. Takoj so bili uvedeni ukrepi kohortne izolacije obolelih, kohortne izolacije vseh kontaktov in začasne odstranitve z dela za nego valno ekipo, ki je negovala in hranila novorojene otroke v noči od 19. 11. 1997 na 20. 11. 1997, v času, ko naj bi po nekaterih kazalcih prišlo do okužbe novorojenih. Z omenjenimi ukrepi smo uspeli dne 28.11.1997 prekiniti epidemijo.

S pravočasno odkritimi koloniziranimi in obolelimi bolniki in promptno uvedenimi izolacijskimi ukrepi je možno preprečiti širjenje epidemije bolnišničnih okužb.

Gljučne besede: novorojenček, enterovirus, bolnišnična okužba

ABSTRACT

Between 26th - 28th November, 1997 a cluster of four enteroviral infections occurred in the group of newborns from the Department of Perinatology in Teaching Hospital Maribor. These, with Enterovirus infected newborns, were born on the same day - 19th November, 1997. The three of them were more severely ill with symptoms of meningitis in front. Enterovirus had been

detected in liquor by PCR assay. The fourth newborn who fell ill too, had had a discrete neurological problem in the form of extensive tremor, but diagnosis of enteroviral meningitis with polymerase chain reaction in liquor remained negative. Isolation precautions were introduced immediately in form of cohort isolation of all patients with symptoms of meningitis, and cohort isolation of contacts and probably contacts. The nurse team which was on duty that night of spreading this enteroviral infection, had also been temporarily removed from the work place. With mentioned precautions we managed to stop that outbreak on the 28th November, 1997. Such outbreaks of nosocomial diseases can be prevented by timely recognition of infected and colonised patients.

Key words: newborn, enterovirus, nosocomial infection

UVOD

Okužbe z virusi rodu *Enterovirusi* (družina Picorna), predvsem z *Echovirusi* in *Coxsackie B*, so lahko za novorojenčka tudi življenjsko nevarne. V okviru sepsi podobne bolezni novorojenčka pride do razvoja klinične simptomatike meningitisa, miokarditisa, pneumonije, pankreatitisa, hepatitisa in včasih tudi do diseminirane intravaskularne koagulacije (1,2,3,4,5). Isti povzročitelji pa lahko povzročijo le blago febrilno obolenje novorojenčka z minimalno klinično respiratorno problematiko in makulopapuloznim izpuščajem po koži. Večina primerov okužbe novorojenčkov ostane lokalizirana na sluznicah, ne daje nobenih simptomov, le novorojenček je še nekaj mesecev izločevalec enterovirusov.

Novorojenci se lahko okužijo z vertikalnim (v teku razvoja) ali s horizontalnim prenosom med pojavom enterovirusa v negovalni enoti porodnišnice (6,7). Poročila o izbruhih epidemij po posameznih porodnišnicah po svetu prikazujejo značilnosti širjenja enterovirusa (8,9,10). Bolnišnična okužba novorojenčka je lahko tudi fatalna komplikacija hospitalizacije. Večina infekcij z enterovirusi pri novorojenčkih je posledica prenosa infekcije od matere na otroka v perinatalnem obdobju (11).

Rod *Enterovirusov* vključuje viruse *Coxsackie*, *Echo* viruse, *Polio* in druge mešane viruse (3,4). Enterovirusi se širijo od osebe do osebe po fekalno-oralni poti, oralno-oralni poti in z rokami. Možen je tudi transplacentarni prenos. Največ primerov je poleti in jeseni. Novorojenčki in majhni otroci so pomemben rezervoar, ker so imunološko sprejemljivi (12). Med perinatalnimi prenosi je najnevarnejši tisti, kjer je mati obolela nekaj dni pred porodom, ko še ni prišlo do razvoja in prenosa specifičnih IgG protiteles v otroka (12, 13). Teža obolenja se stopnjuje, če je novorojenček nedonošen. Tveganje perinatalnega prenosa echovirusov od matere na novorojenčka je 50% in pojavnost enterovirusne infekcije z echovirusi pri novorojenčkih je 2,5% (12).

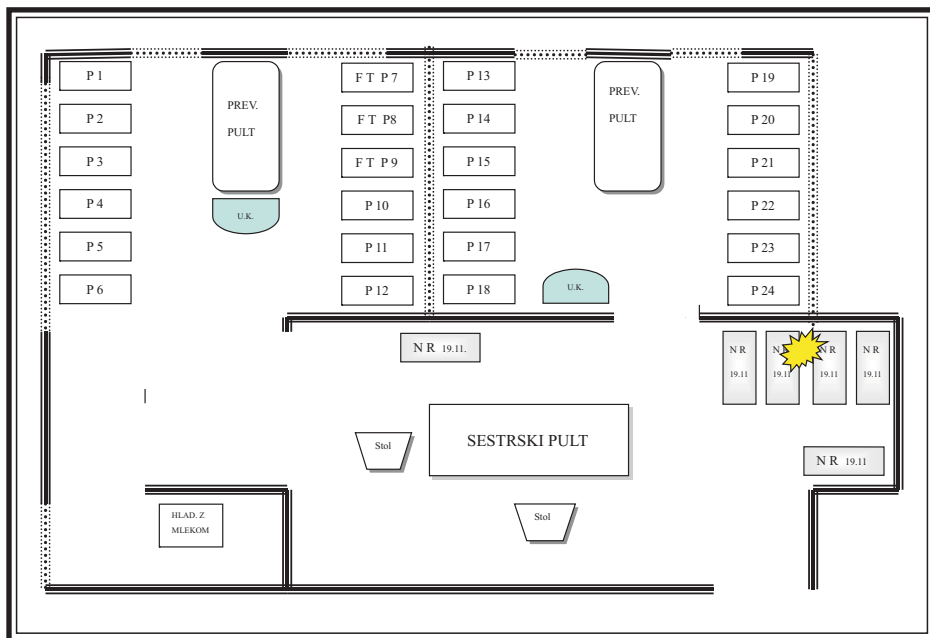
Novorojenčki se lahko torej okužijo neposredno od svojih mater, negovalskega osebja ali posredno od drugih okuženih novorojenčkov (14).

Izbruh epidemije pomeni signifikantno ($P < 0,05$) povečanje stopnje pojavljanja neke bolezni nad tisto, značilno za preteklo obdobje (15). Wenzel s sod. poroča o pojavu 1 epidemije v bolnišnici terciarnega tipa na 10000 odpustov (15). Če hočemo izkoreniniti razloge za izbruh epidemije, je potrebno korenito raziskati vzroke, izvor in poti širjenja okužbe.

Opisujemo raziskavo izbruha epidemije enterovirusnega meningitisa pri štirih novorojenčkih na oddelku z običajno nego novorojenih, ki so podnevi bivali z materami, ponoči pa so bili varovani ločeno od mater, v skupnih prostorih. Poskušali smo določiti vzroke tega epidemičnega pojava, odkriti izvor infekcije in možne načine prenosa.

METODE POSTOPKOV

Do pojava manjše epidemije je prišlo na Oddelku za perinatologijo Učne bolnišnice v Mariboru - drugem terciarnem perinatalnem centru v Sloveniji, ki ima tudi 50 postelj za normalno nego zdravega novorojenca ob materi in 10 postelj za specialno in intenzivno nego novorojencev - rojenih v isti porodnišnici. Leta 1997, ko je do omenjane epidemije prišlo, je bil v hišni navadi še delni rooming-in, v okviru katerega so otroci raznih starosti ponoči prenočevali v skupnih prostorih. Varovali, negovali in po potrebi tudi hranili sta jih dve medicinski sestri. Pomembno je omeniti, da so bili "sveži" - istega dne rojeni novorojenčki nameščeni skupaj v predprostoru in v neposredni bližini sestrskega pulta. (Skica 1)



Skica 1: Namestitve novorojenčkov na nočenju dne 19.11. / 20.11.1997

27. in 28. novembra 1997. smo odkrili pri treh novorojenčkih starih 8 oziroma 9 dni, ki so bivali pri mamah na oddelku, nevrološko problematiko s sumom na meningitis. Preiskava likvorja je potrdila meningitis s pleocitozo, znižanimi vrednostmi sladkorja v likvorju in zvišanimi vrednostmi beljakovin pri dveh. Oboleli so bili premeščeni na oddelek za pediatrijo - odsek za pediatrično intenzivno terapijo na zdravljenje. Na isti oddelek je bil 26.11.1997, 1 dan pred ostalimi tremi, od doma sprejet 7 dni star četrti novorojenček s klinično simptomatiko septičnega obolenja, pri katerem je izvid lumbalne punkcije tudi potrdil meningitis s pleocitozo, rentgenogram pa je potrdil še pneumonijo. Iztek bolezni je bil pri vseh otrocih dober.

RAZISKOVANJE EPIDEMIJE

OBLIKOVANJE DEFINICIJE

Preliminarno definicijo primera oblikujemo na podlagi znakov in simptomov infekcije, etiološkega agensa, oziroma obeh hkrati. Definicija bi naj tudi vsebovala obdobje pojava epidemije, območje epidemije in populacijo, v kateri se je bolezen pojavila.

V našem primeru je šlo za pojav epidemije virusne infekcije v populaciji novorojenih in hospitaliziranih z materami, v zadnjem tednu novembra leta 1997 na oddelku za perinatologijo Splošne bolnišnice v Mariboru.

Z ozirom na klinično simptomatiko obolelih, likvorsko pleocitozo, bakteriološko sterilen likvor ter s PCR metodo dokazano prisotnost enterovirusov v likvorju treh novorojenčkov iz skupine isti dan rojenih, ugotavljamo, da je prišlo v skupini 30-ih novorojenčkov, istočasno prisotnih na porodniškem oddelku, do pojava epidemije enterovirusnega meningitisa (pri 10 % prisotne populacije novorojenčkov na oddelku).

Naši bolniki

Pacient SHL je bil rojen 19.11.1997 ob 15.25. Nosečnost normalna. Porod normalen v 41. gestacijskem tednu z oceno po Apgarjevi 9/9. Porodna teža 3910g. Star 4 dni je bil klinično zdrav odpuščen domov. Pri starosti 7 dni se pri otroku pojavi klinična simptomatika težje okužbe, zaradi česar je bil sprejet na oddelek za pediatrijo -odsek za pediatrično intenzivno terapijo. Klinično,

laboratorijsko in virološko potrjena postnatalno pridobljena virusna infekcija z enterovirusom .

Bolnik ST, rojen 19.11.1997 ob 11.15. Nosečnost je bila rizična zaradi potrebne posega na vratu maternice in vnetja nožnice.

Porod patološki - suspekten kardiotokogram, acidoza ploda, porod z vakuum ekstrakcijo. Rojen ob terminu s porodno težo 3080 g in oceno po Apgarjevi 9/9. Pri starosti 8 dni postane febrilen, razvije simptomatiko septičnega infekta s konvulzijami. Izvid lumbalne punkcije potrди meningitis z likvorsko pleocitozo. Premeščen na zdravljenje na oddelek za pediatrijo. Iz likvorja s PCR metodo potrjena prisotnost enterovirusa. Odpuščen ozdravljen.

Pri tem pacientu je bila prisotna rizična perinatalna problematika, ob kateri bi bilo možno, da bi se rodil okužen subpartalno.

Bolnica ŠM, rojena 19.11. 1997 ob 6.15 . Nosečnost bi naj bila normalna, le skrajšana za dva tedna. Porod je bil prehiter z mekonijsko plodovnico. Porodna teža 2850g, ocena po Apgarjevi 7/9.

Pri starosti devetih dni se pojavi nevrološka problematika v obliki iregularnega dihanja, prekonvulzivne simptomatike in kliničnih znakov sumljivih za septični infekt. Premeščena na oddelek za pediatrijo zaradi diferencialne diagnostike in zdravljenja. Izvid pregleda likvorja potrди meningitis s pleocitozo. Iz likvorja izoliran enterovirus. Likvor bakteriološko sterilen.

Perinatalno prav tako nekaj rizičnih kazalcev.

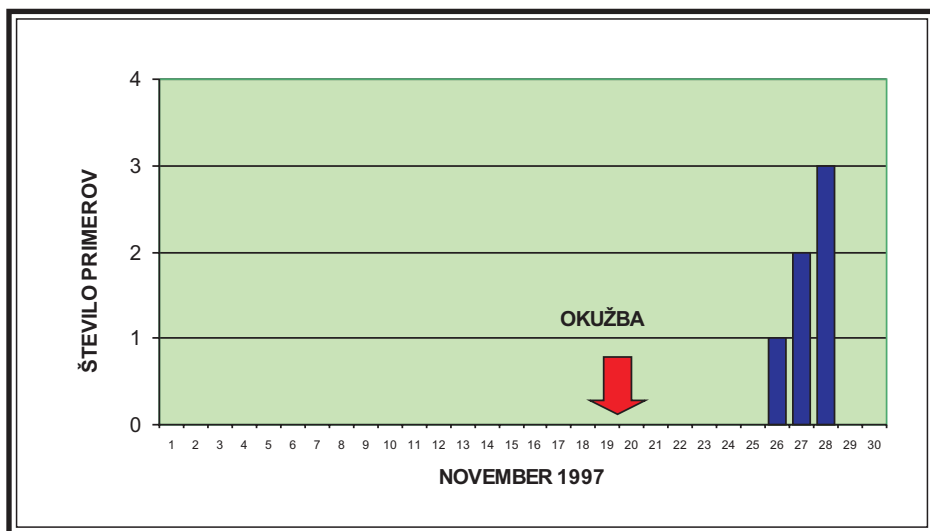
Bolnik GM, rojen 19.11. 1997 ob 12.15. Nosečnost rizična. Pred porodom 5x amnioskopija. Porod je bil induciran s prepidilom. Porodna teža 2570 g, ocena po Apgarjevi 9/9. Od starosti treh dni naprej prisoten dokaj intenziven tremor. Z osnovnimi diferencialno diagnostičnimi preiskavami vzroka nismo odkrili.

Zaradi suma na okuženost z enakim povzročiteljem, kot pri ostalih treh, otroka premestimo za dokončanje diagnostike na oddelek za pediatrijo. Likvorski izvid v mejah norm za novorojenega. Iz otrokovih odvzetih kužnin virus ni bil izoliran.

Takoj po namestitvah obolelih otrok v EIT (zjutraj 28.11. 97) smo aktivirali komisijo za raziskavo in prekinitev bolnišničnega razsoja infekcije. V komisiji smo sodelovali poleg vodstvenih delavcev bolnišnice, šefa oddelka za perinatologijo, šefa oddelka za mikrobiologijo in epidemiologijo Zavoda za zdravstveno varstvo Maribor, predstojnice oddelka za infekcijske bolezni v Mariboru, pediatričnih infektologov klinike za infekcijske bolezni v Ljubljani še neonatologi mariborske porodnišnice.

IZRIS EPIDEMIČNE KRIVULJE

V našem primeru je grafično izgledal izbruh epidemije takole. (Skica 2)



Skica 2.

Grafični prikaz izbruha bolnišnične epidemije enterovirusnega meningitisa

Izvorno točko okužbe je bilo treba iskati na lokacijah sprejema porodnice, porajanja, obravnave novorojenčka, nege novorojenčka na oddelku in nege in hranjenja novorojenčkov na nočenju v dneh 19/20 in 20/21.

Po temeljiti analizi vseh teh postopkov smo zaključili, da je z največjo verjetnostjo prišlo do okužbe isti dan novorojenih v noči 19/20.11., ker je bilo to edino mesto, kjer so bili otroci rojeni istega dne skupaj nameščeni, kar je olajšalo prenos okužbe. Ostali starejši novorojenčki so nočili v sosednjih dveh prostorih - bilo jih je 24. Vseh trideset otrok sta negovali dve sestri.

V predprostoru, ob sestrskem pultu, kjer so bili nameščeni "sveži" novorojeni, ni umivalnega korita, zaradi česar se močno poveča verjetnost, da si sestra pred in po vsakem stiku z otrokom ni umila rok.

OBLIKOVANJE HIPOTEZE

Po natančni analizi postopkov sprejemanja porodnice, postopkov rojevanja in oskrbe novorojenega v porodnih sobah ter oskrbe novorojenčkov na oddelku ter analize medicinskih dokumentacij vseh novorojenih dne 19.11.1997 in predvsem obolelih, smo menili, da lahko postavimo za odkrivanje vira in poti okužbe tri hipoteze:

1. okužen novorojenček in prenos okužbe na druge z rokami negovalke;
2. okužena steklenička, dudu ali vsebina stekleničke z mlekom ali glukozo;
3. okužena negovalka in prenos okužbe z rokami.

Z ozirom na perinatalne podatke obstaja možnost, da bi bil novorojenček ST okužen med porodom.

Obstaja tudi podatek, da je ena izmed dveh sester, ki sta omenjano noč negovali, previjali in tudi vsaj dvakrat v noči tudi hranili novorojene, imela doma obolela dva otroka z enteralnimi problemi.

Obstaja tudi podatek, da sta sestri zjutraj, ko sta oddali vse otroke materam na oddelek, in potem še izpraznili hladilnik, izlili preostalo mleko, in pri tem opazili spremembe na konzistenci mleka v smislu skisanja.

ORGANIZACIJA ZAČASNIH OMEJITVENIH UKREPOV

- **Kohortna izolacija in zdravljenje obolelih na Oddelku za pediatrijo.**
- **Pregled vseh možnih kontaktov enkrat dnevno do odpusta.**
- **Kohortna izolacija domnevnih kontaktov in pospešen postopek odpuščanja.**
- **Poostreni postopki umivanja rok zdravstvenih delavcev in mater novorojenčkov ter dodatno razkuževanje rok.**
- **Omejitev obiskov.**
- **Temeljito takojšnje čiščenje vseh prostorov v porodnišnici.**
- **Kohortna izolacija novorojenih in njihovo nameščanje v očiščene prostore.**

- **Takojšnja in začasna odstranitev iz delovnega procesa za vse sestre, ki so bile z obolelimi v kontaktu dne 19. in 20. 11. ter njihova napotitev k infektologu zaradi odvzema ustreznega biološkega materiala za pregled na bakterije in viruse.**
- **Pregled pri infektologu in odvzem brisov materam obolelih otrok.**
- **Ponovna kontrola priprave mleka v mlečni kuhinji otroškega oddelka.**
- **Odvzem brisov iz površin, kjer bi lahko prišlo do okužbe porodnice ali novorojenčka (sprejemna pregledovalna miza, miza za higienizacijo žene pred porodom , itd).**

MIKROBIOLOŠKE RAZISKAVE

Iz likvorja treh obolelih so bili z verižno reakcijo s polimerazo (polymerase chain reaction-PCR) dokazani enterovirusi. Bakteriološko so bile vse odposlane kužnine negativne.

Pregledi mater obolelih otrok in bakteriološki izvidi pregledanega biološkega materiala niso odkrili izvora infekcije.

Pregledi uslužbencev z določenimi zdravstvenimi težavami ali obolelimi otroci prav tako niso odkrili ali potrdili izvora okužbe.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČKI

Pogostost enterovirusnih infekto v je prav v populaciji novorojenčkov največja. Nagibajo tudi k najtežjim oblikam enterovirusne infekcije z multiorgansko prizadetostjo. Modlin (13) je poročal o neonatalnih enterovirusnih infekcijah, ki so se manifestirale v prvih dveh tednih po rojstvu. Dve tretjini obolelih je imelo hepatitis in ena tretjina meningitis. Smrtnost je bila v skupini s hepatitisom 2x večja kot v skupini z meningitisom. Kar ena šestina primerov enterovirusnih neonatalnih infekto je bilo bolnišničnih okužb. Modlin je obravnaval tudi 16 bolnišničnih epidemij, katere so v glavnem povzročili ehovirusi. V primerih, ko je bila infekcija z enterovirusi prenesena od matere na novorojenčka je šlo za težje primere obolenj z relativno visoko umrljivostjo. Okužbe, prenesene po bolnišničnih poteh, so bile blažje in z nižjim odstotkom umrljivosti.

Jenista (6) je v prospektivni študiji neonatalnih enterovirusnih okužb obravnaval 629 mater in novorojenčkov. Prvi, sedmi, štirinajsti, enaindvajseti

in osemindvajseti so vsem odvzeli bris žrela in bris rektuma. Pri 12,8% vseh vključenih v študijo so vsaj enkrat izolirali enterovirus. V prvem mesecu starosti jih je bilo rehospitaliziranih 4% novorojenčkov pod klinično sliko sepse. Pri 2,4 % je bila dokazana enterovirusna okužba. Modlin in sod. iz kliničnega virusnega laboratorija v Bostonu (13) so poročali o rezultatih prospektivne študije perinatalnih infekcij z enterovirusi na 200-ih nosečnicah in novorojenčkih. Ugotovil je, da je prevalenca izločanja enterovirusa pri nosečnicah 3,6 %. Pri sedmih so bila v serumu potrjena protitelesa v titrih 1/20 - 1/320 in v serumu krvi iz popkovnice titri protiteles na enterovirus 1/10 - 1/640. Nobeden od teh sedmih novorojenčkov ni zbolel, viruse pa so še dalj časa izločali. Štirje novorojenčki okuženih mater, ki niso imeli v krvi popkovnice dokazanih protiteles proti enterovirusom, so težko oboleli in umrli. Zbolel ni nobeden novorojenček virus negativnih mater. Riziko transplacentarnega prenosa je visok - 57%. Incidenca infekcije med novorojenčki je bila 2,5%. Tri od štirih mater otrok s fatalno obliko enterovirusne okužbe, so imele febrilno obolenje. Če gre za febrilno obolenje mater nekaj dni pred porodom, ki je povzročeno z ehovirusno okužbo, je riziko razvoja težkega obolenja pri otroku zelo velik, zato nekateri avtorji priporočajo za najmanj 5-7 dni odložiti porod, če je to še možno.

Perinatalno obdobje z vsemi nevarnostmi za novorojenčka pa ima tudi razne možnosti preventivnega ukrepanja. Vsaka kršitev strogih pravil intrahospitalne higijene, nepotrebno grupiranje novorojenih otrok v enem prostoru, zanemarjanje pravil doslednega dojenja kot edinega pravega načina prehranjevanja in tudi zelo potrebne imunološke zaščite zelo ranljivega novorojenčka, ima lahko usodne posledice v izbruhu epidemičnega pojava nekega obolenja, kot se je to zgodilo na neonatalnem odseku oddelka za perinatologijo v novembru leta 1997.

Iz naše raziskave omenjane epidemije je možno zaključiti, da je bil prostor skupnega prenočevanja novorojenčkov očitno povezan z enterovirusno infekcijo novorojenčkov. Izvora okužbe v tej epidemiji nismo odkrili.

Bolnik S. T. bi z ozirom na anamnestične podatke imel teoretično možnost za masivno okužbo med porodom in bi morda lahko tudi predstavljal izvor okužbe.

Bolnica Š. M. ima v anamnezi prav tako rizične obrojstvene dejavnike (pregodnji porod, prehiter porod, mekonijska plodovnica).

Bolnik G. M. - rizični podatki že iz nosečnosti, rizični obporodni dejavniki, vljučno z nizko porodno težo.

Bolnik S. H. L. edini ni imel v svoji dokumentaciji vpisanega nobenega obporodnega dejavnika tveganja.

Prostor za skupno namestitvev novorojenih otrok je osumljen kot mesto infekta. Za prenos so povsem upravičeno osumljene roke negovalk, ker v predprostoru, kjer so bili nameščeni isti dan rojeni novorojenčki (kasneje oboleli štirje od šestih), ni umivalnika. Za razkuževanje rok so imele sestre na razpolago puhalke s 97% alkoholom. Med štiriindvajsetimi novorojenčki nameščenimi v ostalih dveh prostorih ni nihče obolel, kljub temu, da sta jih negovali isti dve sestri. V vsakem od teh dveh prostorov pa je umivalnik na primernem mestu.

Teža klinične slike enterovirusne okužbe je odvisna predvsem od časa okužbe (pred rojstvom, med porodom, v zgodnjem neonatalnem obdobju), od postkonceptijske starosti ob rojstvu novorojenčka, od vrste enterovirusa in od eventualno prenesenih protiteles od matere (1,6,7,8). Teža obolenja in umrljivost je bistveno večja v primeru prenosa okužbe od matere na otroka, kadar je mati obolela le nekaj dni pred porodom, v primerjavi s primeri bolnišničnih okužb v postnatalnem obdobju (13).

V našem primeru je šlo za okužbo po rojstvu po poti prenosa od osebe k osebi, najverjetneje z rokami.

Pri treh novorojenčkih z dokazanim enterovirusom v likvorju je šlo za primere relativno težkih obolenj. Najtežje je bil bolan otrok, ki ni imel nobenega rizičnega obporodnega faktorja v anamnezi, in ki je bi tri dni star odpuščen domov iz porodnišnice kot klinično zdrav.

Kljub temu, da relativno širok spekter simptomov neonatalne enterovirusne okužbe otežkoča postavljanje diagnoze (od asimptomatskih okužb do podobe septičnih stanj, katerih klinično ni mogoče ločiti od bakterijske sepse ali sepse zaradi okužbe s HSV), smo v našem primeru zaradi konstruktivnega sodelovanja neonatologov, infektologov Splošne bolnišnice Maribor, epidemiologov in mikrobiologov Zavoda za zdravstveno varstvo Maribor, pediatričnih infektologov Infekcijske klinike UKC Ljubljana ter virologov iz Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, ob sterilnem likvorju s pleocitozo posumili na možnost infekta z enterovirusi, ki je bila v popoldanskih urah že potrjena.

Paciente s simptomatsko okužbo smo takoj po ugotovitvi simptomov premestili na Oddelek za pediatrijo.

Možnosti za križno infekcijo smo učinkovito zmanjšali s takojšnjo uvedbo ustreznih izolacijskih ukrepov.

Naša raziskava ponovno poudarja izjemno pomembnost temeljitega umivanja in razkuževanja rok med nego novorojenih otrok.

Po zaslugi ugotovitev v okviru te študije in po priporočilu republiške sanitarne inšpektorice smo izvedli nekatere organizacijske spremembe - ambulantni del dejavnosti smo popolnoma ločili od hospitalne dejavnosti in uvedli popolno sobivanje matere in otroka 24 ur na dan.

Zahvala.

Za hitro, strokovno in učinkovito sodelovanje v različnih aktivnostih v okviru raziskovanja omenjane bolnišnične epidemije in iskanja pravih poti preprečevanja njenega širjenja ter predvsem hitre potrditve povzročitelja v likvorju, iskrena hvala vsem sodelujočim iz Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, Oddelka za mikrobiologijo in epidemiologijo Zavoda za zdravstveno varstvo v Mariboru, pediatričnim infektologom Klinike za infekcijske bolezni UKC v Ljubljani, infektologom Oddelka za infekcijske bolezni v Mariboru in kolegom pediatrom Odseka za pediatrično intenzivno terapijo v Mariboru.

Literatura:

1. Modlin JF . Fatal echovirus 11 disease in premature neonates. *Pediatrics* 1980; 66: 775-780.
2. Lake AM, Lauer BA, Clark JC, et al. Enterovirus infection in neonates. *J Pediatr* 1976 ; 89 : 787-791.
3. Kenner C, and Lott JW. Types of microorganisms . In *Neonatal infection : Assesment , diagnosis, and management*. Ed. Petaluma, California 1994; NICU Ink : 64-113.
4. Krajden S, Middleton PJ. Enterovirus infections in the neonate. *Clinical Pediatrics* 1983; 22 (2) : 87 -92.
5. Emery ML. Disseminated intravascular coagulation in the neonate. *Neonatal Network* 1992; 11 (8) : 5-14.
6. Jenista JA , Powell KR, Menegus MA. Epidemiology of neonatal enterovirus infection. *J Pediatr* 1984; 104 : 685 - 690.
7. Modlin JF, Polk BF, Horton P, et al. Perinatal echovirus infection : Risk of transmission during a community outbreak. *N Engl Med* 1981 ; 305 : 368- 371 .
8. Nagingcton J, Wreghitt TG, Gandy G, et al . Fatal Echovirus 11 infections in outbreak in special care baby unit. *Lancet* 1978; 2 : 725 - 728.
9. Brightman VJ, Mc Nair Scott TG, Westphal M, et al. An outbreak of Coxsackie B-5 virus infection in a newborn nursery. *J Pediatr* 1966; 69 . 179- 192.
10. Mc Donald LL, St Geme JW, Arnold BH. Nosocomial infection with Echo virus type 31 in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1971, 47 . 995-999.
11. Cherry JD . Enteroviruses. In : Remington RS, Klein JO eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia : WB Saunders 1976 ; 366-413.
12. Modlin JF et al. Perinatal enterovirus infection : Risk of transmission during a community outbreak. *New England Journal of Medicine* 1981; 305 (7) : 368- 371.
13. Modlin JF. Perinatal echovirus infection : Insights from a literature review of 61 cases of serious infection and 16 outbreaks in nurseries. *Reviews of infectious disease* 1986; 8 (6) 918-926.
14. Hanson JB, Dudgeon JA, Marshall WC. *Viral diseases of the fetus and newborn*. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders 1985, 154- 159.
15. Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM et al. Hospital aquired infections in intensive care unit patients : an overview with emphasis on epidemics. *Infect Control* 1983 ; 4 . 371 - 375.

RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS IN OKUŽBE PRI ODRASLIH

Matjaž JEREB, IGOR MUZLOVIČ

RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS IN OKUŽBE PRI ODRASLIH

Matjaž JEREB, Igor MUZLOVIČ

IZVLEČEK

Okužba z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) pri odraslih je redka in je običajno posledica reinfekcije. RSV pogosto povzroča bolnišnične okužbe na hematoloških oddelkih, v intenzivnih enotah in v domovih za ostarele občane. Pomembno vlogo pri širjenju okužbe imajo obiskovalci in medicinsko osebje. Z izolacijo bolnikov, omejitvijo obiskov in ustreznimi higijenskimi ukrepi lahko omejimo širjenje bolnišnične okužbe.

Ključne besede: respiratorni sincicijski virus, bolnišnične okužbe, odrasli

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) infection in adults is rare and is usually consequence of reinfection. Nosocomial RSV transmission has been reported frequently on departments for haematology, oncology, intensive care units and in an old people's home. Visitors and medical staff play an important role in propagation of infection. RSV nosocomial infection may be reduced by strict contact-isolation techniques, with visit restriction and proper hospital hygiene.

Key words: respiratory syncytial virus, nosocomial infection, adults

UVOD

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je najpogostejši povzročitelj okužbe spodnjih dihal majhnih otrok. Pri dveh letih starosti naj bi bilo kar 95 % otrok že seropozitivnih (1,2). Okužba z RSV pri odraslih je redkejša in je posledica reinfekcije, kar je odraz dejstva, da prebolela RSV okužba ne zapušča trajne imunosti. V 14 do 18% poteka okužba pri odraslih asimptomatsko ali je omejena na zgornja dihalna. Pri imunsko neodpornih osebah pa RSV praviloma okuži spodnja dihalna in lahko pripelje tudi do smrti bolnika (3). Presaditev kostnega mozga ali drugega organa, in s tem povezano imunosupresivno zdravljenje, sladkorna bolezen, sistemski lupus eritematosus, kronična obstruktivna pljučna bolezen, in tudi samo visoka starost so neugodni prognostični dejavniki.

RSV ne redko povzroča bolnišnične okužbe na hematoloških oddelkih, v intenzivnih enotah in v domovih za ostarele občane. Pomemben vir širjenja okužbe so obiskovalci in medicinsko osebje. Z izolacijo bolnikov in doslednim izvajanjem higienskih ukrepov bolnišničnih okužb ne moremo popolnoma preprečiti, jih pa lahko učinkovito omejimo (4, 5, 6).

POVZROČITELJ

RSV je RNA virus iz družine paramiksovirusov, s povprečno velikostjo 120 do 300 nm. Virusna ovojnica, sestavljena iz različnih strukturnih beljakovin, ima na površini glikoproteinske izrastke, ki dajejo virusu značilen izgled. Najpomembnejši beljakovini sta glikoproteina F in G, ki imata pomembno vlogo pri kužnosti in nastanku bolezni. Beljakovina G omogoča pripenjanje virusa na gostiteljeve celice, F pa zlitje virusne in celične membrane ter vstop virusa v celico (7). Poznamo dve večji antigenski varianti RSV, A in B. Sta različno virulentni, podtip A povzroča hujša obolenja. Za antigensko različnost je odgovorna predvsem beljakovina G. V 52% je aminokislinska sestava glikoproteina G podtipa A skladna s podtipom B (8, 9). Virus pri visokih in nizkih temperaturah ni obstojen, pri 37°C pa je lahko aktiven več ur. Inaktivirajo ga eter, kloroform in nekateri detergenti. V idealnih razmerah lahko v okolju preživi do 30 ur (10).

EPIDEMIOLOGIJA

RSV je razširjen po vsem svetu in najpogosteje povzroča okužbe pri majhnih otrocih. Do drugega leta starosti je že več kot 95% otrok seropozitivnih. Reinfekcije so pogoste in se pojavljajo v vseh starostnih skupinah. Človek je njegov edini naravni gostitelj (11).

Virus povzroča večje ali manjše epidemije, največ primerov je v zimskih in pomladanskih mesecih. V času epidemije lahko v okolju istočasno kroži več virusnih podtipov, eden od njih praviloma prevladuje. RSV delujejo sami, in ko se pojavijo v določenem okolju, drugi respiratorni virusi prehodno praviloma izginejo (12).

V času epidemije raznih respiratornih virusov lahko pri nekaj procentih odraslih bolnikov sprejetih v bolnišnico zaradi pljučnice, dokažemo RSV okužbo (3).

RSV lahko povzroča tudi bolnišnične okužbe, najpogosteje na hematoloških oddelkih, v intenzivnih enotah in v domovih za ostarele občane. Ogroženi so predvsem bolniki po presaditvi kostnega mozga, pri katerih je smrtnost zaradi RSV okužbe 22 do 78% (3, 4).

PRENOS VIRUSA IN UKREPI ZA PREPREČEVANJE BOLNIŠNIČNIH OKUŽB

Virus se prenaša direktno ali indirektno s kužnimi kapljicami, kontaminiranimi rokami ali predmeti. Vstopni mesti sta oči in nos, tarčne celice pa ciliarni epitelij dihal. Glavno vlogo pri širjenju okužbe imajo družinski člani in medicinsko osebje na bolnišničnih oddelkih.

Inkubacijska doba je povprečno tri do pet dni. En do tri dni po znakih okužbe zgornjih dihal se pojavijo simptomi prizadetosti spodnjih dihal. Virus se širi neposredno po respiratornem epitelju ali s pomočjo aspiracije kužnega sekreta (13). Aerosoli verjetno niso pomembni za širjenje virusa. V času okrevanja bolnik še vedno lahko izloča virus. Povprečni čas izločanja virusa pri odraslih je 1,6 dni in je krajši kot pri otrocih (14). Imunsko neodporne osebe izločajo virus daljše obdobje in v višji koncentraciji (4).

Bolnišnične okužbe z RSV lahko preprečimo ali učinkovito omejimo s hitro identifikacijo bolnikov in njihovo izolacijo.

Umivanje rok ob vsakem stiku z bolnikom ali kontaminiranimi izločki je eden prvih ukrepov za preprečevanje širjenja virusa po oddelku. Pri negi in oskrbi bolnikov je obvezna uporaba zaščitnih rokavic, ki jih pred stikom z naslednjim bolnikom zavržemo. Nekateri avtorji predlagajo tudi uporabo zaščitne maske in zaščitnih predpasnikov.

V času epidemije omejimo obiske (4).

KLINIČNA SLIKA

Okužba pri odraslih poteka asimptomatsko, ali je omejena na zgornja dihalna in je praviloma odraz reinfekcije (15). V klinični sliki vodi izcedek iz nosu in kašelj. Lahko so prisotni povišana telesna temperatura, vneta očne veznice, bolečine v ušesih in bolečine v grlu. Okužba spodnjih dihal je pri sicer zdravih odraslih bolnikih redkejša.

Pri starejših, predvsem pa pri imunsko neodpornih bolnikih, RSV praviloma vodi v okužbo spodnjih dihal. Lahko povzroča sliko lobarne ali intersticijske pljučnice, možen je tudi plevralni izliv. Ne glede na zdravljenje je smrtnost v tej skupini bolnikov zelo visoka.

RSV se omenja kot možen vzrok meningitisa, mielitisa in ataksije. Ni popolnoma jasno, ali je RSV okužba osrednjega živčevja (OŽ) slučajna najdba, posledica dejanske virusne invazije v OŽ, ali le imunska postinfekcijska komplikacija (16, 17). RSV lahko povzroča miokarditis in motnje srčnega ritma (18). Možna je tudi kožna manifestacija bolezni, ki se kaže z izpuščajem po trupu in obrazu.

IMUNOLOGIJA IN REINFEKCIJA

Vloga protiteles pri RSV reinfekciji ni jasna. Nekatere študije kažejo, da imajo glavno zaščitno vlogo pred ponovno okužbo sekretorna protitelesa v zgornjih dihalih. Nivo specifičnih serumskih protiteles naj ne bi imel pomembnejše

obrambne vloge (19). Znano je, da imajo bolniki s prizadetostjo spodnjih dihal višji titer specifičnih protiteles v začetku bolezni (20).

Vpliv celične imunosti na reinfekcijo ni znan.

PREPREČEVANJE OKUŽB

RSV imunoglobulini (RSVIG) verjetno preprečijo okužbo, če jih damo otrokom z okvarjeno imunsko obrambo enkrat mesečno v času RSV epidemije (21). Študij, ki bi dokazovale enak učinek pri odraslih, ni.

Raziskave na živalih kažejo, da specifična monoklonalna protitelesa lahko preprečijo RSV okužbo (22). Pri ljudeh podobnega učinka niso dokazali. Kljub številnim poskusom učinkovitega in varnega cepiva še nimamo.

ZDRAVLJENJE

Ribavirin lahko vpliva na klinično sliko in izboljša preskrbo s kisikom (24), pri bolnikih z RSV okužbo po transplantaciji kostnega mozga pa v kombinaciji z RSVIG izboljša preživetje (25).

Kortikosteroidi ne vplivajo na potek ali izhod bolezni (23).

Literatura:

1. Gardner PS, Stanfield JP, Wright AE, et al. Viruses, bacteria and respiratory disease in children. *Brit Med J* 1960; 1: 1077-81.
2. Gardner PS, Turk DC, Aherne WA, et al. Deaths associated with respiratory tract infection in childhood. *Brit Med J* 1967; 4: 316-20.
3. Murry AR, Dowell SF. Respiratory syncytial virus: Not just for kids. *Hosp. Pract* 1997; 7:87-104
4. Garcia R, Raad I, Abi-Said D, et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: Prevention and control in bone marrow transplant patients. *Infect Cont Hosp Ep* 1997; 6: 412-16
5. Englund JA, Anderson LJ, Rhame FS. Nosocomial transmission of respiratory syncytial virus in immunocompromised adults. *J Clin Microbiol* 1991; 19: 115-9.
6. Ottolini MG, Hemming VG. Prevention and treatment recommendations for respiratory syncytial virus infection. *Drugs* 1997; 54: 867-84.
7. Mc Intosh, Chanock RM. Respiratory syncytial virus. In: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, et al. *Virology* Raven Press, New York 1990: 1045-70
8. Anderson LJ, Hirholzer JC, Tsou C, et al. Antigenic characterization of respiratory syncytial virus strains with monoclonal antibodies. *J Infect Dis* 1985; 151: 626-33.
9. Mufson MA, Orvell C, Rafner B. Two distinct subtypes of human respiratory syncytial virus. *J Gen Virol* 1985; 66: 2111-24.
10. Hall CB, Geiman JM, Douglas RG. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980; 141: 98-102.
11. Van de Poel WHM, Brand A, Kramps A, et al. Respiratory syncytial virus in human beings and in cattle. *J Infection* 1994; 29: 215-28.
12. Hall CB, McCarthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill, 1995; p. 1501-19.
13. Belshe RB, Bernstein JM, Dansby KN. Respiratory syncytial virus. In: Belshe RB: *Textbook of human virology*. PSG Publishing, Littleton, MA 1984; 361-83.
14. Hall CB, Geiman JM, Biggar R, et al. Respiratory syncytial virus infections within families. *N Engl J Med* 1976; 294: 414-19.
15. Agius G, Dindinaud G, Biggar RJ, et al. An epidemic of respiratory syncytial virus in elderly people: clinical and serological findings. *J Med Virol* 1990; 30: 117-27.
16. Cappel R, Thirty L, Clinet G. Viral antibodies in the CSF after acute CNS infections. *Arch Neurol* 1975; 32: 629-31.
17. Wallace SJ, Zealley H. Neurological, encephalographic and virological findings in febrile children. *Arch Dis Child* 1970; 45: 611-23.
18. Giles TD, Gohd RS. Respiratory syncytial virus and heart disease. *JAMA* 1976; 236: 1128-30.
19. Mills J, Van Krik J, Wright PF. Experimental respiratory syncytial virus infection of adults. *J Immunol* 1971; 107: 123-30.
20. Falsey AR, Walt EE. Humoral immunity to respiratory syncytial virus infection in the elderly. *J Med Virol* 1992; 36: 39-43.
21. PREVENT study group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using RSVIG prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 99: 93-9.
22. Taylor G, Stott EJ, Bew M, et al. Monoclonal antibodies protect against respiratory syncytial virus infection in mice. *Immunol* 1984; 52: 137-42.

23. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters L, et al. Dexamethasone in salbutamol treated inpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1997; 130: 191-6.
24. Hall CB, Walsh EE, Hruska JF, et al. Ribavirin treatment of experimental respiratory syncytial virus infection. *JAMA* 1983; 249: 2666-70.
25. De Vincenzo JP, Leombruno D, Soiffer RJ, et al. Immunotherapy of respiratory syncytial virus pneumonia following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 1051-6.

OKUŽBE Z RESPIRATORNIM SINICIJSKIM VIRUSOM NA OTROŠKEM ODDELKU

**Lidija VUČAJNK, Ana MEŠTROVIČ, Aco MLADENVIČ,
Tjaša ŽOHAR ČRETNIK**

OKUŽBE Z RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM NA OTROŠKEM ODDELKU

Lidija VUČAJNK, Ana MESTROVIČ, Aco MLADENVIČ, Tjaša ŽOHAR
ČRETNIK

IZVLEČEK

V zimskih mesecih je respiratorni sincicijski virus (RSV) vodilni vzrok doma in v bolnišnici pridobljenih virusnih okužb dihal pri otrocih, zato smo v prospektivni študiji spremljali pogostnost RSV okužb pri otrocih, zdravljenih na Otroškem oddelku Splošne bolnišnice Celje. Zaradi doma pridobljene okužbe dihal je bilo na oddelku v treh zimskih mesecih sprejetih 264 otrok, starih od 5 do 17 let.

Dokazano doma pridobljeno okužbo z RSV je imelo 19 otrok, starih od 3 tednov do 4 let. Pogosteje si obolevali dojenčki (68% dojenčkov: 22% otrok starejših od 1 leta). Okužba je potekala kot obstruktivni bronhitis pri 47 % otrok, kot vnetje zgornjih dihal pri 37% in kot pljučnica pri 16% otrok. Bolnišnično zdravljenje je trajalo povprečno 8 dni. Zapletov zaradi okužbe nismo zasledili.

Bolnišnično pridobljene okužbe z RSV pri otrocih v opazovanem obdobju nismo zasledili. Razlogi za to so: majhno število hospitaliziranih otrok zaradi doma pridobljene RSV okužbe, izolacija obolelih, redno umivanje rok po kontaktu z obolelimi, kratka ležalna doba in omejevanje obiskov na zdrave družinske člane.

Študija je pokazala, da je bilo število sprejetih otrok zaradi doma pridobljene okužbe z RSV nizko, in da v opazovalnem obdobju ni bilo bolnišničnih okužb z RSV pri otrocih.

Ključne besede: RSV, doma pridobljene okužbe dihal, bolnišnične okužbe, otroci

ABSTRACT

As respiratory syncytial virus (RSV) has become recognized as the leading cause of community and hospital acquired respiratory virus infections in

childhood, we performed a prospective study during the three winter months in order to assess the incidence of RSV infection in children hospitalized at the Paediatric Department of General Hospital in Celje.

Among 264 children aged 5 days to 17 years admitted to the paedric ward because of respiratory tract infections, at admission 19 children were found to be infected with RSV. The ages of those patients ranged from 3 weeks to 4 years. RSV infections predominated in infants (68 % infants: 22 % children older than 1 year). 47% of children had bronchitis, 37% had upper respiratory tract infections and 16 % had pneumonia. The average length of stay in hospital was 8 days. No complications of RSV infections were found.

No patient acquired nosocomial RSV infection during the survey. Reasons for that were: low incidence of hospitalized children with community acquired RSV infections, isolation precautions, hand washing afer contact with the patient, short hospitalizations and restrictions in number of visiting persons.

The study shows low incidence of hospitalized children with community acquired RSV infections and no incidence of hospital acquired RSV infections in children.

Key words: RSV, community acquired respiratory infections, hospital acquired infections, children

UVOD

RSV je vodilni vzrok okužbe spodnjih dihal pri dojenčkih in mlajših otrocih (1,2). Pri starejših otrocih poteka okužba v lažji obliki, večinoma kot navaden prehlad, medtem ko pri manjših otrocih, predvsem pri dojenčkih, srečujemo težje oblike bolezni, najpogosteje bronhiolitis ali pljučnico. Najbolj ogrožene skupine otrok so nedonošenčki, dojenčki, mlajši od treh mesecev ter otroci z oslavljenim imunskim sistemom, bronhopulmonalno displazijo ali težjimi prirojenimi srčnimi napakami. Komplikacije okužbe so sindrom nenadne smrti dojenčka (SIDS), apneja, respiratorna odpoved, sekundarne bakterijske okužbe, motnje srčnega ritma, kronična odpoved srca ali smrt.

Epidemije bolezni so povezane s porastom števila hospitaliziranih otrok z RSV. Porast števila hospitaliziranih otrok je povezan s porastom bolnišničnih okužb z RSV. Zaradi hitrega prenosa virusa so okužbe z RSV vodilni vzrok bolnišničnih okužb dihal pri otrocih. Pojav bolnišničnih okužb je neugoden zaradi resnosti obolenja pri dojenčkih, možnih komplikacij ali posledic in dodatnih stroškov zdravljenja. Zaradi tega je zelo pomembno preprečevanje bolnišničnih okužb.

PROSPEKTIVNA ŠTUDIJA OKUŽB Z RSV NA OTROŠKEM ODDELKU

BOLNIKI IN METODE DELA

V prospektivni tromesečni študiji (december 1998, januar in februar 1999) smo spremljali okužbe z RSV pri otrocih, ki so bili sprejeti in hospitalizirani na Otroškem oddelku SB Celje. Virus smo dokazovali iz brisa nosnožrelnega prostora z metodo imuno fluorescence.

REZULTATI

Ob sprejemu je imelo 19 otrok dokazano okužbo z RSV. Starost obolelih otrok je bila od 3 tednov do 4 let. Z RSV so bili pogosteje okuženi dojenčki kot starejši otroci (13 otrok do 1 leta starosti: 6 otrok starejših od 1 leta). Dečki so bolevali pogosteje kot deklice (16 dečkov: 3 deklic).

Okužba je najpogosteje potekala kot obstruktivni bronhitis - pri 9 otrocih (47%), sledilo je vnetje zgornjih dihal (nahod, kašelj, vnetje očesne veznice in srednjega ušesa) pri 7 otrocih (37%). Trije otroci so imeli pljučnico (16%).

Čas hospitalizacije je bil najdaljši pri obstruktivnem bronhitisu, povprečno 9 dni, najkrajši pri vnetju zgornjih dihal - 7 dni. Zaradi pljučnice so bili otroci hospitalizirani 8 dni. Zapletov zaradi okužbe nismo zasledili. Vsi otroci so bili odpuščeni zdravi.

Možnost bolnišničnih okužb z RSV smo iskali pri otrocih:

1. pri katerih je med hospitalizacijo prišlo do poslabšanja zdravstvenega stanja: porast telesne temperature in/ali pojav znakov okužbe dihal (odvzem brisa nosnožrelnega prostora ob pojavu novih simptomov);
2. ki so bili med hospitalizacijo v kontaktu z otroki z dokazano okužbo z RSV (bris 5. dan po kontaktu);
3. ki so bili hospitalizirani več kot 1 teden (bris 8. dan po sprejemu).

Skupno je bilo odvzetih 32 brisov. Vsi so bili negativni. Na osnovi tega smo zaključili, da v opazovalnem obdobju nismo imeli bolnišničnih okužb z RSV pri otrocih.

RAZPRAVLJANJE

1. DOMA PRIDOBLJENE OKUŽBE Z RSV

RSV je prisoten v okolju preko celega leta (3), le da v zimskih mesecih povzroča epidemije respiratornih obolenj. Vzrok temu ni znan. V zimskih mesecih (od decembra do marca) so v 84% primerov izolirali RSV, medtem ko je v poletnih mesecih (od junija do septembra) izoliran le v 2% primerov. (4)

Epidemijo obolenj spremlja porast števila otrok, sprejetih v bolnišnico. Po podatkih Hall et al. (5), je 27 % sprejetih otrok imelo okužbo z RSV. V treh zimskih mesecih (december, januar in februar) smo na naš oddelek sprejeli 19 otrok zaradi okužbe z RSV, kar je 2,2% vseh hospitaliziranih otrok v tem času. Vzroki za tako nizko stopnjo hospitalizacije so verjetno trije:

- enoletni porodni dopust omogoča dojenčku bivanje v domačem okolju, s tem je zmanjšana možnost kontakta z obolelimi, predvsem v kolektivnih varstvenih ustanovah;

- pri starejših otrocih poteka okužba z RSV kot lažje prehladno obolenje, zato ne pridejo v bolnišnico;
- zaradi letošnje epidemije respiratornih obolenj so bili prebivalci preko javnih medijev redno in natančno obveščeni o poteku obolenj, vključno z navodili o načinu preprečevanja okužb.

Zaradi okužb dihal različne etiologije je bilo na našem oddelku hospitaliziranih 113 (43%) dojenčkov in 151 (57%) starejših otrok (starih od 1 leta do 17 let). Zaradi okužbe z RSV je bilo sprejetih kar 68% dojenčkov in le 22% starejših otrok, kar govori v prid trditvi, da potekajo okužbe z RSV pri dojenčkih v hujši obliki kot pri starejših otrocih. Pogosteje so obolevali dečki kot deklice (84% dečkov: 16% deklic).

Najpogostejša klinična slika je bil obstruktivni bronhitis - pri 47 % otrok. Vnetje zgornjih dihal je imelo 37 % otrok in pljučnico 16 %. Čas hospitalizacije zaradi RSV okužbe je bil povprečno 8 dni (najdaljši pri bronhitisu - 9 dni, najkrajši pri vnetju zgornjih dihal - 7 dni). Trajanje hospitalizacije je primerljivo s podatki iz literature (6), kjer omenjajo hospitalizacijo 6,8 oz. 9,1 dan.

Otroci se po okužbi z RSV praviloma popolnoma pozdravijo. Možne komplikacije so: SIDS (7), apneja, respiratorna odpoved, sekundarne bakterijske okužbe (8), motnje srčnega ritma (9,10,11,12,13,14), kronična odpoved srca (15) in smrt (16,17). Okužba lahko zapusti tudi posledice: virus spremeni reaktivnost dihal, kar sčasoma pripelje do astme (18).

Vsi naši otroci so popolnoma ozdraveli. Komplikacij nismo imeli, verjetno zaradi tega, ker v opazovalnem času nismo sprejeli nobenega otroka z oslabiljenim imunskim sistemom, bronhopulmonalno displazijo ali srčno napako. Iz rizične skupine (starost otroka pod tremi meseci) je sicer bilo hospitaliziranih 5 otrok, vendar se potek njihovega obolenja ni bistveno razlikoval od obolenja starejših dojenčkov.

Prebolela okužba z RSV zapušča kratkotrajno imunost (19), zato so možne reinfekcije, celo v isti sezoni. Pojavljajo se pri 40 % predhodno obolelih, ne glede na starost (20). Pri nas se z reinfekcijami nismo srečali, kar pomeni, da jih dejansko ni bilo. Praviloma potekajo v lažji obliki od prvotne okužbe, zato ni nujno, da so za otroke iskali pomoč v dispanzerju ali bolnišnici. Tudi opazovalno obdobje je prekratko, da bi lahko dokončno zanikali možnosti reinfekcij.

Koliko otrok sprejmemo zaradi komplikacij po okužbi z RSV, ni znano, saj rednega dokazovanja virusnih okužb pri otrocih ne izvajamo, ko nastopijo komplikacije, pa se virus praviloma ne uspe več dokazati s hitrimi diagnostičnimi testi (virus se izloča v izločkih dihal nekaj dni pred in teden dni po pojavu simptomov (21).

2. BOLNIŠNIČNE OKUŽBE Z RSV

Epidemije okužb z RSV spremljajo tudi bolnišnične okužbe. Bolnišnična okužba je število prvotno RSV negativnih otrok, ki postanejo RSV pozitivni 7 ali več dni po sprejemu v bolnišnico (22).

Čas od okužbe do pojava simptomov je 2-8 dni. Vir okužbe je izloček dihal. Okužba je možna z neposrednim kontaktom z obolelim, preko okuženih predmetov ali aerogeno (23). Virus preživi na koži pol ure, na poroznih površinah 1 in na neoporoznih do 7 ur (24). V prostoru, v katerem biva bolnik, so virus našli v zraku v oddaljenosti do 7 metrov od bolnika (25). Da pride do okužbe, mora virus vstopiti v organizem skozi očesa ali nosa, manj uspešen je vstop skozi ustno sluznico (26).

Vir bolnišnične okužbe z RSV je praviloma oboleli otrok, redkeje so to odrasle osebe. To so starši in obiskovalci bolnih otrok ter zdravstveno osebje. Deset odstotkov mater otrok, ki so bili sprejeti v bolnišnico, je imelo pozitivne brise na RSV (27). V poročilih Hall et al. je bilo 42% zdravnikov, medicinskih sester in študentov prenašalcev virusa v času epidemije te bolezni (28).

Možnost bolnišnične okužbe otrok se večja s podaljševanjem časa zdravljenja v bolnišnici. Tako poročajo, da se 45% dojenčkov, hospitaliziranih več kot teden dni, okuži z RSV, odstotek progresivno narašča s podaljševanjem hospitalizacije (28). Sicer pa pogostost niha med 9,5% (21) in 44% (29).

Umrljivost otrok zaradi bolnišničnih okužb z RSV je 5 % (30), za razliko od 0,5-1,5% pri otrocih, sprejetih v bolnišnico zaradi nebolnišnične okužbe z istim virusom (31). Posebej visoka mortaliteta je pri rizičnih skupinah. Tako so leta 1982 poročali o 44% umrljivosti zaradi bolniške okužbe z RSV pri otrocih s prirojenimi srčnimi napakami (30), leta 1992 ja bila ta umrljivost 8 % (32). Avtorji zadnje študije menijo, da je zmanjšana umrljivost posledica boljšega intenzivnega in operativnega zdravljenja otrok s srčnimi napakami.

Na našem oddelku v opazovanih treh zimskih mesecih bolnišničnih okužb z RSV nismo imeli. Razlogi za to so bili:

- majhno število otrok hospitaliziranih zaradi okužbe z RSV;
- izolacija obolelih;
- usrezni higienski ukrepi;
- omejevanje obiskov na ožje in zdrave družinske člane;
- kratka ležalna doba.

Pojav bolnišničnih okužb je neugoden zaradi:

- resnosti obolenja pri dojenčkih in nevarnosti komplikacij ali posledic;
- višanja stroškov zdravljenja zaradi podaljševanja hospitalizacije ter zaradi dodatnih diagnostičnih in terapevtskih postopkov (bolnišnične okužbe podaljšajo hospitalizacijo na 21,5 dni (28)).

Zato je zelo pomembno preprečevanje bolnišničnih okužb.

Ukrepi za preprečevanje so: čimprejšnja identifikacija in izolacija obolelih, uporaba zaščitnih mask in rokavic, redno umivanje rok oseb, ki so bile v stiku z obolelimi otroci, razkuževanje igrac in prezračevanje bolniških sob. Ti ukrepi so enostavni in poceni, a vendar izredno učinkoviti, potrebno jih je le redno izvajati.

ZAKLJUČEK

Študija je pokazala nizko stopnjo hospitalizacije otrok zaradi doma pridobljene RSV okužbe in odsotnost bolnišnično pridobljenih okužb z RSV pri otrocih.

Za realen prikaz omenjene problematike bi bilo potrebno večletno opazovanje.

Literatura:

1. McIntosh K, Chanock RM. Respiratory syncytial virus. In: Fields virology. 1st ed. New York: Raven Press, 1985:1286-304.
2. Selwyn BJ. The epidemiology of acute respiratory tract infections in young children: Comparison of finding from several developing countries. Rev Infect Dis 1990;12(suppl 8):870-88.
3. Washburne JF, Bocchini JA, Jamison RM. Summertime respiratory syncytial virus infection: epidemiology and clinical manifestations. South Med J 1992;85:579-83.
4. Gilchrist S, Torok TJ, Gary HE, Alexander JP, Anderson LJ. National surveillance for respiratory syncytial virus, United States, 1985-1990. J Infect Dis 1994;170:986-90.
5. Hall CB, Douglas RG Jr. Nosocomial respiratory syncytial viral infections. Am J Dis Child 1981;135:512-5.
6. Brandenburg AH, Jeannot PY, Steensel-Moll HA, Ott A, Rothbarth PH, Wunderli W, Suter S, Neijens HJ, Osterhaus AD, Siegrist CA. Local variability in respiratory syncytial virus disease severity. Arch Dis Child 1997;77(5):410-4.
7. Uren E, Williams A, Jack I, et al. Association of respiratory virus infection with sudden infant death syndrome. Med J Aust 1980;1:417.
8. Armstrong DS, Menahem S. Cardiac arrhythmias as a manifestation of acquired heart disease in association with paediatric respiratory syncytial virus infection. J Paediatr Child Health 1993;29:309-11.
9. Donnerstein RL, Berg RA, Shehab Z, Ovadla M. Complex atrial tachycardia and respiratory syncytial virus infection in infants. J Pediatr 1994;125:23-8.
10. Bairan AC, Cherry JD, Fagan LF, Codd JE. Complete heart block and respiratory syncytial virus infection. Am J Dis Child 1974;127:264-5.
11. Menahem S. Respiratory syncytial virus and supraventricular tachycardia in an Infant. Int J Cardiol 1991;32:249-51.
12. Thomas JA, Raroque S, Scott WA, Toro-Figueroa LO, Levin DL. Successful threatment of severe dysrrhythmias in infant with respiratory syncytial virus infections: two cases and a literal rewiev. Crit Care Med 1997;25:880-6.
13. Menahem S, Uren EC. Respiratory syncytial virus and heart block-cause and effect? Aust NZ J Med 1985;15:55-7
14. Huang M, Bigos D, Levine M. Ventricular arrhythmia associated with respiratory syncytial viral infection. Pediatr Cardiol 1998;19:498-500.
15. Giles TD, Gohd RS. Respiratory syncytial virus and heart disease. J Am Med Assoc 1976;236:1128-30.
16. Puchkov GF, Minkovich BM. Respiratory syncytial infection in a child complicated by interstitial myocarditis with fatal outcome. Arkn Patol 1972;34:70-3.
17. Levy BZ, Graber MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. J Fam Pract 1997;45(6):473-81.
18. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F et al. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: A prospective cohort study with matched controls. Pediatr 1995;95:500.
19. Henderson FW, Colier AM, Clyde WA Jr, Denny FW. Respiratory syncytial virus infections, reinfections and immunity: a prospective longitudinal study in young children. N Engl J Med 1979;300:530-4.
20. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. Am J Dis Child 1986;140:543-46.

21. Frank AL, Taber LH, Wells CR, Wells JM, Glezen WP, Paredes A. Patterns of shedding myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis* 1981;144:433-41.
22. Madge P, Paton JY, McColl JH, Mackie PLK. Prospective controlled study of four infection-control procedures to prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. *Lancet* 1992;340:1079-83.
23. Hall CB. The nosocomial spread of respiratory syncytial viral infection. *Ann Rev Med* 1983;34:311-9.
24. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980;141:98-102.
25. Aintablian N, Walpita P, Sawyer MH. Detection of *Bordetella pertussis* and respiratory syncytial virus in air samples hospital rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19(12):918-23.
26. Hall CB, Douglas RG Jr, Schnabel KC et al. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun* 1981;33:779-83.
27. Sims DG, Downham MAPS, Webb JKG et al. Hospital cross-infections on children's wards with respiratory syncytial virus and the role of adult carriage. *Acta Paediatr Scand* 1975;64:541.
28. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM, Messner MK. Nosocomial respiratory syncytial virus infections. *N Engl J Med* 1975;293:1343-6.
29. Mintz L, Ballard RA, Sniderman SH, Roth RS, Drew WL. Nosocomial respiratory syncytial virus infections in an intensive care nursery: rapid diagnosis by direct immunofluorescence. *Pediatrics* 1979;64:149-53.
30. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C et al. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982;307:97-100.
31. Levy BT, Graber MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *J Fam Pract* 1997;45(6):473-81.
32. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR et al. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit Care Med* 1992;20:1406-13.

**Zahvaljujemo se sponzorjem za pomoč pri organizaciji
srečanja in izdaji zbornika:**

BAYER PHARMA

REMAS

MIKRO + POLO

MEDILINE

SANOLABOR

IRIS

LABORMED

JOHNSON + JOHNSON

3M

BEIERSDORF

HEINTEL

HENKEL ECOLAB

KRKA

MARITIM

SBM

bayer

Dotik. Premostiti stik med bolnikom, zdravnikom, strokovnjakom in izdelkom. SAFESKIN si prizadeva, da bi bila rokavica več kot le sredstvo za zaščito. Rokavica mora postati "druga koža", ki



SAFESKIN
TUKAJ je RAZLIKA

zagotavlja optimalen občutek pri dotiku tudi v najbolj kritičnih okolišjih. Vabljeni, da z rokavicami SAFESKIN sami preizkusite razliko in spoznate resnično vrednost vrhunske kakovosti.

Zastopstvo in uvoz:

SANOLABOR



IRIS

MEDNARODNA TRGOVINA d.o.o.

Ljubljana, Rimska 8, Tel.: 061 1790 500

**VAŠ DOLGOLETNI DOBAVITELJ
DIAGNOSTIČNEGA IN
LABORATORIJSKEGA MATERIALA,
KEMIKALIJ IN
LABORATORIJSKE OPREME**

18 USPEŠNIH LET SODELOVANJA

**OSKRBA BOLNIŠNIC,
ZAVODOV ZA ZDRAVSTVENO VARSTVO
ZDRAVSTVENIH DOMOV,
FAKULTET**

Izdaja: Splošna bolnišnica Maribor

Ureja: Uredniški odbor, za uredništvo: Elvira Žibrat

Sedež uredništva: Maribor, Ljubljanska 5

Oblikovanje, prelom in priprava za tisk: Iztok Jančar/HELP d.o.o.

Naklada 750 izvodov

Po mnenju Urada za informiranje št. 23/46-176/96 z dne 26.1.1996 šteje publikacija med proizvode informativnega značaja, za katere se plačuje 5 % davek od prometa proizvodov.