

Koloniziranje rezistentnim mikroorganizmima predilekcijskih regija u kardioloških bolesnika, kao mogući razlog infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi

Colonisation with resistant microorganisms of the predilection region in cardiology patients as a possible cause of infection associated with health care

Ile Raštegorac, Zdravko Andrić, Blaža Krakar*

Sažetak

Unatoč napretku moderne medicine, određeni broj hospitaliziranih bolesnika stekne infekciju različitog intenziteta vezanu uz zdravstvenu skrb. Prvi cilj ovoga rada je utvrditi broj bolesnika kod kojih je registrirana kolonizacija rezistentnim uzročnicima, te detektirati eventualno postojanje razlika u broju i vrsti kolonizacija među ustanovama s kojima surađujemo. Budući da suradni centri nisu učinili ulazne obriske predilekcijskih mjesta, koristiti ćemo samo podatke našega mikrobiološkog laboratorija. Radom smo htjeli još procijeniti da li nova situacija uvjetovana relativno velikim brojem bolesnika s pozitivnim obriscima na rezistentne bakterije produljuje i poskupljuje liječenje na odjelu. Ispitanici u ovom radu su bolesnici Odjela kardiologije Opće županijske bolnice u Požegi (ustanova) u razdoblju od 1. 1. 2014. do 31. 12. 2014. godine kod kojih je učinjena invazivna dijagnostika i terapija u drugim tercijarnim bolnicama (centrima). Tijekom tog razdoblja iz naše ustanove u druge centre upućeno je 145 bolesnika, od kojih se 131 ponovno vratio na naš odjel. Kod 77 bolesnika, 42 muška i 35 žena, što čini 54% ukupno poslanih bolesnika, iz uzoraka obrisaka uzetih s predilekcijskih mjesta, izolirali smo potencijalno patogene uzročnike. Uvažavajući prosjeke ležanja izražene u bolničkim danima, tijekom 2012. i 2013. god. koji su iznosili $8,4 \pm 0,6$, te za 2014. $7,9 \pm 0,54$, nismo utvrdili da je boravak bolesnika u drugim centrima zbog provođenja invazivne dijagnostike i terapije utjecao na produljenje bolničkoga liječenja, a niti ga učinio skupljim. Troškovi za antibiotsku terapiju bili su veći tijekom ranijih godina, nego 2014. god. Zaključno možemo konstatirati da je zbrinjavanje akutnog koronarnog sindroma po postojećem nacionalnom programu u naših bolesnika bilo sigurno, da nije produljilo liječenje, te nije dovelo do povećanja troškova liječenja.

Ključne riječi: infekcije vezane uz skrb bolesnika, rezistencija, antibiotici, kolonizacija

Summary

Despite the advances in modern medicine, a number of hospitalized patients gain infections of different intensity related to health care. The first goal of this work is to determine the number of patients in which colonization by resistant strains was registered, and to detect the possible existence of differences in the number and type of colonization among institutions we work with. Considered that collaborative centers had not performed microbiological screening of predilection sites on the day of patient's admission, we used data from the microbiological screening made in our hospital. The aim of the study was to assess whether the return of patients who had invasive diagnostics and therapy in other tertiary centers caused an increase in colonization with predilection region resistant microorganisms and thus prolonged hospitalization in our hospital and increased treatment costs in our department. The participants in this study were patients of the Department of Cardiology of Požega General County Hospital in the period from January 1, 2014 to December 31, 2014 who had undergone invasive diagnostics and therapy in other centers. During this time, 145 patients went from our institution to other centers of whom 131 returned to our department. We isolated potential pathogens from sample swabs taken from the predilection region in 77 patients, 42 men and 35 women (54% of total patients sent to other centers). Taking into account the average hospitalization days

* Opća županijska bolnica Požega, Odjel kardiologije (Ile Raštegorac, dr. med.); Odjel infektologije (mr. sc. Zdravko Andrić, dr. med.); Odjel za mikrobiološku dijagnostiku i parazitologiju (Blaža Krakar, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Ile Raštegorac, Vidovci, Školska 12, 34000 Požega; E-mail: ilerastegorac@hotmail.com

Prilježeno / Received 2015-02-04; Ispravljeno / Revised 2015-11-09; Prihvaćeno / Accepted 2015-12-29.

expressed in-patient hospital days, during 2012 and 2013 amounted to 8.4 ± 0.6 , and in 2014 7.9 ± 0.54 , we did not find that the new situation prolonged hospitalization, and neither made it more expensive. Costs for antibiotic therapy were higher during years earlier than 2014. In conclusion, we can state that the care of acute coronary syndrome by the existing national program does not extend the treatment, and does not cause increased treatment costs if it takes into account treatment costs of nosocomial infections.

Key words: infection associated with the care of patients, resistance, antibiotics, colonization

Med Jad 2016;46(1-2):37-42

Uvod

Infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi je svaka klinički izražena infektivna bolest koja se pojavi za vrijeme boravka ili liječenja u bolnici. Pojam ove vrste infekcije obuhvaća bolest koju bolesnik dobije kao posljedicu dijagnostičkih, terapijskih ili drugih postupaka u liječenju osnovne bolesti. Ovaj vid infekcija predstavlja problem koji je aktualan koliko i sama institucija liječenja s tim što se vremenom mijenjala struktura i osjetljivost uzročnika infekcije. Od infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi treba razlikovati kolonizaciju mikroorganizmima. Kod kolonizacije bolesnik nema simptome infekcije, unatoč bakterijama koje su tijekom rutinske mikrobiološke obrade izolirane iz kliničkih uzoraka.¹ Međutim, ta ista kolonizacija može utjecati na širenje patogenih mikroorganizama, potiskujući normalnu mikrofloru i može značajno utjecati na nesigurnu epidemiološku situaciju. I pored sve češćih kontrola, stvarna učestalost infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi nije odgovarajuće registrirana. Sve potpuniji, agresivniji i širi dijagnostički postupci uvjetuju unos mikroorganizama u relativno sterilnu sredinu (krv, likvor, mokraćni mjehur, peritoneum, pleuralnu šupljinu, perikard, potkožno tkivo) koji probijaju prirodnu zaštitu organizma, razmnožavaju se i ovisno o stanju organizma izazivaju infekciju. Sve češća pojava infekcija vezanih uz zdravstvenu skrb vezana je uz postavljanje urinarnih katetera, različitih proteza, endovenoznih katetera, elektrostimulatora, postupaka širenja arterija putem različitih balona s ili bez ugradnje potpornica. Zdravstvene upravne strukture potiču bolnice da strogo provode sve potrebne mjere u borbi protiv bolničkih infekcija i širenja bakterija.² U dobro vođenim i organiziranim bolnicama vjeruje se da se novac potrošen na kontrolu infekcija može vratiti kroz uštede na troškovima nastalim zbog produljenih hospitalizacija. Infekcija vezanih uz zdravstvenu skrb biti će uvijek, a njihovo širenje ostat će značajan problem svih sudionika u procesu liječenja.

Cilj rada

Sudjelujući u procesu zbrinjavanja kardioloških bolesnika koji trebaju ili bi mogli trebati invazivne dijagnostičke ili terapijske postupke, a koji tijekom zdravstvene obrade, od početne dijagnoze do završnog liječenja, ponekad promijene i po nekoliko zdravstvenih ustanova, željeli smo utvrditi učestalost kolonizacije tih bolesnika rezistentnim uzročnicima. Također, željeli smo utvrditi postoji li razlika u broju i vrsti kolonizacija rezistentnim uzročnicima među bolesnicima hospitaliziranim u našim suradnim ustanovama. Kako suradne ustanove nisu učinile ulazne obriske predilekcijskih mjesta za kolonizaciju, što smo utvrdili iz otpusnih pisama, koristili smo podatke dobivene obradom ulaznih uzoraka u mikrobiološkom laboratoriju naše bolnice. Istovremeno smo željeli procijeniti produljuje li invazivna obrada ovih bolesnika hospitalizaciju i nosi rizik za pojavu infekcije vezane uz skrb bolesnika.

Ispitanici i metode

U radu smo se koristili podacima o bolesnicima Odjela kardiologije Opće bolnice Požega u razdoblju od 1. 1. 2014. – 31. 12. 2014. godine. Uključeni su svi bolesnici kod kojih je bila potrebna invazivna dijagnostika i terapija. U navedenom razdoblju promatrali smo i analizirali koloniziranje predilekcijskih regija (pazuh, prepona, nos, usna šupljina, rana) rezistentnim sojevima. Kod analize učestalosti izoliranih bakterija u pojedinim ustanovama koristili smo se definicijom ustanova rednim brojevima od 1-6. Puni naziv ustanove poznat je samo autorima. Procjena mogućeg rizika produljenja liječenja, vezano uz bolničku infekciju, temeljena je na usporedbi duljine liječenja ispitanika tijekom 2012. i 2013. godine sa sličnim ili identičnim bolestima (dijagnoza I20 i I21). Mikrobiološki nalazi su interpretirani kao pozitivni (izolirane su bakterije) i negativni (nisu izolirane bakterije) i navedene su vrste izoliranog uzročnika. Analizirana je i potrošnja antibiotika u ispitivanom razdoblju s namjerom da se procijeni poskupljuje li učestalost kolonizacije

rezistentnim bakterijama liječenje invazivnih kardioloških bolesnika.

Statistička obrada

Podaci i rezultati istraživanja prikazani su grafički i tabelarno, te su obrađeni deskriptivno.

Rezultati

U razdoblju od 1. 1. 2014. do 31. 12. 2014. godine na Odjelu za kardiologiju Opće bolnice Požega hospitalizirano je 145 bolesnika koji su trebali invazivni dijagnostički ili terapijski pristup, podjednako muškaraca i žena. Više od dvije trećine bolesnika bilo je u dobi od 50 i više godina 113/145 (Tablica 1).

Tablica 1. Distribucija bolesnika po spolu i dobnim skupinama

Table 1 Distribution of patients by gender and age groups

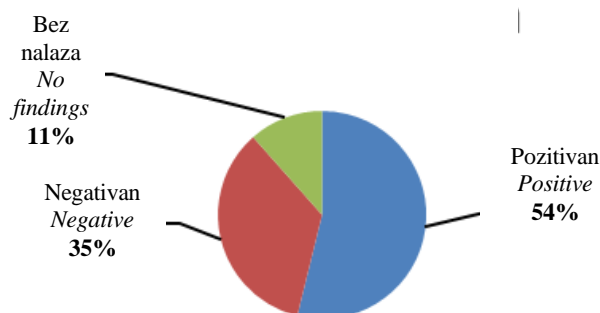
	<50 god. <50 yrs	51-70 god. 51-70 yrs	>70 god. >70 yrs	Ukupno Total
Muškarci Male	19	31	28	78
Žene Female	13	29	25	67
Ukupno Total	32	60	53	145

Bakterije iz obrisaka predilekcijskih mjesta izolirane su kod 77 od 145 bolesnika (Tablica 2 i Slika 1).

Tablica 2. Distribucija bolesnika po spolu i kategoriji nalaza

Table 2 Distribution of patients by gender and category of findings

Spol/nalaz Sex/findings	Pozitivan Positive	Negativan negative	Bez nalaza No findings
Muškarci Men	42	27	9
Žene Women	35	27	5
Ukupno Total	77	54	14



Slika 1. Distribucija bolesnika po spolu i kategoriji nalaza u postotku

Picture 1 Distribution of patients by gender and category of findings in percentage

Najčešće izoliran bakterijski uzročnik bio je *Staphylococcus aureus* u 68 od 77 izolata, a u 3/68 radilo se o meticilin rezistentnom stafilokoku (MRSA) (Tablica 3).

Tablica 3. Vrste izoliranih bakterijskih uzročnika iz obrisaka predilekcijskih mjesta

Table 3 Type of isolated pathogens from sample strains of the predilection region

	Vrsta uzročnika /type of agent*							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Muško Male	32	2	1	2	0	1	0	3
Žensko Female	33	1	1	0	1	0	1	0
Ukupno Total	65	3	2	2	0	1	1	3

* Vrsta uzročnika /type of agent:

1. *Staphylococcus aureus*
2. *Escherichia coli*
3. *Klebsiella pneumoniae*
4. *Pseudomonas aeruginosa*
5. *Proteus mirabilis*
6. *Enterococcus faecalis*
7. *Acinetobacter baumannii*
8. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*

Trideset od 68 izolata stafilokoka detektirano je u bolesnika koji su u našu bolnicu premješteni iz Ustanove 1, a MRSA je izolirana kod bolesnika koji su kod nas premješteni iz Ustanova 2, 3 i 6 (Tablica 4.).

Tablica 4. Distribucija izoliranih uzročnika prema ustanovama iz kojih su premješteni bolesnici
 Table 4 Distribution of isolated agents by institution after patient re – transfer

Ustanova Institution	Vrsta uzročnika /type of agent*								Ukupno Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
1	30	1	0	0	0	1	0	0	32
2	9	2	1	1	0	0	0	1	14
3	7	0	0	1	0	0	1	1	10
4	6	0	0	0	0	0	0	0	6
5	8	0	0	0	0	0	0	0	8
6	5	0	0	0	1	0	0	1	7
Ukupno / Total	65	3	1	2	1	1	1	3	77

* Vrsta uzročnika /type of agent:

- | | |
|----------------------------------|--|
| 1. <i>Staphylococcus aureus</i> | 5. <i>Proteus mirabilis</i> |
| 2. <i>Escherichia coli</i> | 6. <i>Enterococcus faecalis</i> |
| 3. <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 7. <i>Acinetobacter baumannii</i> |
| 4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 8. <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)</i> |

Rasprava

Uz sve mjere opreza jasno nam je da je često teško prevenirati širenje infekcija vezanih uz zdravstvenu skrb. Jasno je da će do tih infekcija lakše i češće doći u prenapučenim bolnicama, tamo gdje nedostaje medicinskog osoblja i prostora. Unatoč napretku moderne medicine, određen broj hospitaliziranih bolesnika, čak do 25%, posebice u zemljama u razvoju, ali i u našoj zemlji, stekne infekciju različitog intenziteta.^{3,4} Upravo stoga, namjera ovoga ispitivanja bila je utvrditi koliki je postotak bolesnika Odjela za kardiologiju OB Požega kod kojih je utvrđena kolonizacija rezistentnim bakterijama, te također utvrditi moguće nove načine širenja infekcija vezanih uz zdravstvenu skrb, kao što je premještanje bolesnika radi provođenja dijagnostičkih i terapijskih kardioloških invazivnih postupaka. Poznato je da bakterijska rezistencija ne nastaje samo u bolnici i nije problem samo hospitaliziranih bolesnika, već je također i posljedica učestale potrošnje antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, veterinarskoj medicini i prilikom proizvodnje hrane.^{5,6} Stoga su sve zdravstvene ustanove morale osmisliti programe kontrole i liječenja neželjenih situacija, poštujući preporuke i procedure stručnih društava. Služba za epidemiologiju Zavoda za javno zdravstvo Požeške županije već od 1997. godine prati rezistenciju bakterija na antibiotike, a potrošnju antibiotika od 2004. godine. Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva osnovan je 2003. godine pri Klinici za

infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ koja usko suraduje s Odborom za praćenje rezistencije Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Također je Ministarstvo zdravstva 2006. godine osnovalo i Interdisciplinarnu sekciju za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA),⁶ u kojoj se nalaze predstavnici različitih ministarstava i stručnih društava. Uzimajući u obzir sve navedene činjenice, kao i činjenicu da je Odjel za kardiologiju OB Požega od 2011. godine sastavni dio hrvatske mreže u liječenju i zbrinjavanju akutnog koronarnog sindroma,^{7,8,9} što je otvorilo protok velikog broja istih bolesnika tijekom zbrinjavanja kroz nekoliko zdravstvenih ustanova, bilo je potrebno u našem odjelu i bolnici uvesti postupke koji će biti temelj kontrole i sprječavanja infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi. Zato se od 2012. godine sporadično, a od 2014. godine kod svih bolesnika koji se vraćaju u našu ustanovu, nakon invazivnih zahvata i terapijskih postupaka, provodi uzimanje nadzornih obrisaka za mikrobiološku obradu predilekcijskih mjesta za kolonizaciju rezistentnih bakterija, prepona, pazuha, uha, nosa i usne šupljine, te rana. Tijekom 2014. godine iz naše ustanove u druge centre, radi provođenja invazivne dijagnostike ili liječenja, premješteno je 145 bolesnika, od kojih se 131 vratio na naš odjel. Kod 77 bolesnika, 42 muška i 35 žena (54%) s predilekcijskih mjesta izolirane su bakterije: *Staphylococcus aureus* (MSSA i MRSA), *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. Najčešće izolirani uzročnik je *Staphylococcus aureus*,

ali samo 3 od 68 izolata je bio meticilin rezistentni stafilokok (MRSA). Bolesnike koji su imali izolirane MRSA ili *Acinetobacter baumannii* i znakove infekcije liječili smo prema preporuci interdisciplinarnе sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA), a na osnovu antibiograma svakog pojedinog izolata. Na temelju distribucije bolesnika po ustanovama i izoliranim rezistentnim bakterijama, nismo utvrdili vezanost pojedinih izolata uz određene ustanove. Učestalost izolata bila je vezana s povećanim brojem bolesnika koji su poslani u određene ustanove. Uzimajući u obzir da je prosjek dana hospitalizacije tijekom 2012. i 2013. godine bio $8,4 \pm 0,6$, a za 2014. godinu $7,9 \pm 0,54$, nismo utvrdili da nova situacija produljuje bolničko liječenje. Četiri bolesnika (5,1%), od njih 77, su po protokolu i preporuci ISKRA, liječena primjenom antibiotika. Međutim troškovi antibiotske terapije su bili veći tijekom 2012. i 2013. godine, nego 2014. godine kada je liječen bolesnik s endokarditisom i implantiranom biološkom aortalnom valvulom.

Bolnička sredina jedinstveni je ekosustav u kojemu su u stalnom odnosu bolesnik, mikroorganizam, bolnička sredina i zdravstveno osoblje.¹⁰ Mnoge se bolničke infekcije mogu izbjeći primjenom jednostavnih, a ne odviše skupih mjera. Već samo strogo provođenje mjere čistih ruku i pravilnog izbora sredstva za dezinfekciju, moglo bi spriječiti komplikacije kod većega broja pacijenata.¹¹ Moramo napomenuti da higijenski uvjeti jedne bolnice ovise o edukaciji svih djelatnika, uključujući i pomoćno osoblje. Svjesni smo da veliki dio antibiotika koje koristimo za liječenje teških infekcija pomalo gubi svoju snagu, a bakterije postaju sve otpornije, te se javljaju rezistencije i na neke „novije“ antibiotike.^{12,13} Stoga je redovito praćenje kretanja rezistentnih uzročnika u bolesnika koji se liječe u više ustanova, važna mjera kontrole i sprječavanja širenja infekcija vezanih uz bolničku skrb.

Zaključak

Infekcije vezane uz skrb bolesnika pojavljuju se u 5 do 10% svih hospitaliziranih bolesnika. Najveći rizik i najveća učestalost postoji na odjelima intenzivne skrbi. Čimbenici koji ubrzavaju pojavu rezistencije su propisivanje antibiotika širokoga spektra, te njihova produljena primjena, kao i sve češće invazivne medicinske procedure. Praćenje antibiotske rezistencije pruža bitne informacije koje su neophodne za razumijevanje kontrole rezistencije i širenja rezistencije u pojedinim zdravstvenim ustanovama. Od početka 90-tih godina 20. stoljeća u Hrvatskoj se provodi organizirana trajna edukacija,

najprije liječnika, a od 1998. godine i medicinskih sestara, o pitanjima kontrole infekcija vezanih uz skrb bolesnika. Jednogodišnje iskustvo Odjela za kardiologiju OB Požega pokazalo je da je zbrinjavanje akutnog koronarnog sindroma po postojećem nacionalnom programu sigurno, da ne produljuje liječenje, te ne izaziva povećane troškove liječenja. Infekcija vezanih uz zdravstvenu skrb uvijek će biti i njihovo širenje ostaje značajan problem i razvijenoga svijeta.

Literatura

1. Johnson JR, Tchesnokova V, Johnston B et al. Abrupt emergence of a single dominant multidrug-resistant strain of *Escherichia Coli*. *J Infect Dis*. 2013;207: 919-28.
2. Villegas MV, Lolans K, Correa A et al. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51:1553-5.
3. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15;Suppl 3:12-5.
4. Felmingham D, White AR, Jacobs MR et al. The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56; Suppl 2:ii3-ii21.
5. Hawser S. Surveillance programmes and antibiotic resistance: worldwide and regional monitoring of antibiotic resistance trends. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;211:31-43.
6. www.iskra.bfm.hr / accessed December 14, 2014.
7. Stipčević M, Biočina B, Šikić Vagić J et al. Cytomegalovirus infection as a trigger of rhabdomyolysis in heart transplant patient receiving fluvastatin and cyclosporin. *Liječ Vjesn*. 2008;130; Suppl.3:95.
8. Nikolić Heitzler V, Babić Z, Miličić D, Bergovec M, Raguž M, Mirat J et al. Results of the Croatian Primary Percutaneous Coronary Intervention Network for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010; 105:1261-7.
9. Rapezzi C, Biagini E, Branzi A. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:277-8.
10. Pop-Vicas A, Opal SM. The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. *Virulence*. 2014;5: 206-212.
11. Guilhelmelli F, Vilela N, Albuquerque P, Derengowski Lda S, Silva-Pereira I, Kyaw CM. Antibiotic development challenges: the various

- mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. *Frontiers in Microbiol.* 2013; 4:353.
12. Antibiotic Resistance. Threat Report 2013. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/> accessed December 14, 2014.
13. Lee CR, Cho IH, Jeong BC, Lee SH. Strategies to minimize antibiotic resistance. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10:4274-4305.