

Izolacija HA-MRSA u pacijenata Opće bolnice Virovitica u periodu od 2004. do 2006. godine

(Isolation of HA-MRSA in patients in Virovitica General Hospital for the period 2004-2006)

Emira Buljan¹, Miljenko Iskra², Miroslav Venus¹

¹Zavod za javno zdravstvo "Sveti Rok" Virovitičko - podravske županije

²Opća bolnica Virovitica

Sažetak

U periodu od 2004 do 2006 godine izolirano je ukupno 245 sojeva *Staphylococcus aureus* iz različitih kliničkih materijala od kojih je 65 determinirano kao MRSA, što u prosjeku za ovaj period iznosi 26,13%. 2004 od 113 sojeva *S.aureus*-a 24 ili 23,23% je determinirano kao MRSA, 2005 od 68 sojeva 28 ili 41% je bilo MRSA a 2006 godine od 64 soja 13 ili 20,23% je MRSA.

Prema porijeklu uzoraka, prisustvu predisponirajućih faktora kod pacijenata i fenotipski visoko izražene rezistencije na klindamicin možemo pretpostaviti da većina naših izolata pripada grupi HA-MRSA uz opasku da se registrira relativno visoka osjetljivost na kotrimoxazol, rifampicin, tetracikline i kloramfenikol.

Jedan izolat *S.aureus*-a MRSA u 2006 godini prema svojoj fenotipskoj rezistenciji mogao bi biti CA-MRSA koji se dolaskom pacijenta u bolnicu registrira kao HA-MRSA

Uvod

Staphylococcus aureus je bakterija koja se najčešće nalazi na koži i sluznici nosa zdravih ljudi. Oko 20 do 30% zdrave populacije kolonizirano je ovom bakterijom koja u određenim uvjetima može izazvati infekcije najčešće kože (minorne infekcije koje ne zahtijevaju uporabu antibiotika) ali može dovesti i do teških infekcija kirurških rana, sepse i pneumonije. Približno 1% populacije kolonizirano je sa MRSA⁽¹⁾

1940 godine uveden je u kliničku praksu prvi antibiotik penicilin a već 1942 godine opisuju se prvi sojevi rezistentnih *Staphylococcus aureus*. Rezistenciju karakterizira produkcija ekstracelularnog enzima penicilinaze koji razara penicilin.

1959 godine u kliničku praksu uvode se semisintetski penicilini otporni na penicilinu (meticilin). 1961 godine pojavljuju se sojevi stafilokoka rezistentni na ovu grupu antibiotika i dobijaju naziv MRSA (Meticillin Rezistentni *Staphylococcus Aureus*).

Mehanizam rezistencije određen je prisustvom gena (*mecA*) koji u krajnjoj liniji determinira smanjeni afinitet PBP2 (penicilin vezujući protein) proteina stanične stijenke za antibiotike koji sadrže β -laktamski prsten (penicilini, penicilini sa β -laktamaza inhibitorima, cefalosporini i karbapenemi)⁽⁴⁾

Izolacije MRSA sojeva od pojave pa do kasnih devedesetih godina bile su vezane za pacijente liječene u bolničkoj ili nekoj drugoj stacionarnoj sredini te su takvi sojevi označeni terminom HA-MRSA (Healthcare-associated MRSA). Pored navedene rezistencije na β -laktamske antibiotike ovi sojevi pokazuju obično i rezistenciju na klindamicin, makrolide, tetracikline, kotrimoxazol i kinolone uslijed velike sposobnosti rekombinacije *mecA* gen kompleksa sa genima za rezistenciju na druge antibiotike⁽⁴⁾ i kao posljedica visokog selektivnog pritiska antibiotika u bolničkoj sredini osobito u jedinicama intenzivne njege.

Zadnjih se godina u literaturi sve češće opisuju izolacije MRSA i u veterinarskoj praksi.

Raste broj izvješća o MRSA kolonizaciji i infekcijama konja u veterinarskoj bolničkoj sredini. MRSA infekcije kože registriraju se u jedinicama intenzivne njege, a nazalno kliconoštvo osoblja veterinarskih bolnica čak u 9.7% slučajeva. Izolirani MRSA sojevi pokazuju multiplu rezistenciju i ne produciraju PVL toksin (osobine karakteristične za humane HA-MRSA sojeve) što ukazuje da se ovi sojevi mogu prenositi sa ljudi na životinje i obrnuto. Prijenos MRSA na osoblje veterinarskih bolnica uprkos provođenja standardnih zaštitnih mjera ukazuje na potencijalnu važnost MRSA kao zoonotičnog patogena. MRSA izolacije se registriraju i kod kućnih ljubimaca, naročito pasa i mačaka što implicira interspecijesni prijenos ovog patogena izvan veterinarskih bolnica.⁽¹³⁾

Predisponirajući faktori za nastanak HA-MRSA⁽³⁾

- Sadašnja ili nedavna hospitalizacija (vulnerabilna populacija: stariji pacijenti, pacijenti sa oslabljenim imunim sustavom, pacijenti sa kirurškim ranama ili opeklinama, pacijenti sa

drugim teškim zdravstvenim problemima.

- Boravak u ustanovama dugotrajne njege; veći broj koloniziranih i veća migućnost za širenje ovih sojeva
- Invazivni postupci; pacijenti na hemo ili peritonealnoj dijalizi, kateterizirani, intubirani, ili su podvrgnuti nekim drugim invazivnim postupcima imaju veći rizik nastanak MRSA infekcije ili kolonizacije
- Nedavna uporaba antibiotika: tretman sa kinolonima (ciprofloksacin, ofloksacin ili levofloksacin) ili terapija cefalosporinima može značajno povećati rizik od nastanka HA-MRSA

U kasnim devedesetim počinje se referirati sve više slučajeva infekcija sa MRSA kod inače zdravih mladih osoba kod kojih nisu bili prisutni predisponirajući, riziko faktori za nastanak ovih infekcija. MRSA nije više ekskluziva bolničke sredine, izolacija ove bakterije u vanbolničkoj populaciji u stalnom je porastu.

Sojevi MRSA izolirani kod pacijenata bez prisutnih riziko faktora za HA-MRSA određeni su novim terminim CA-MRSA (Community-associated MRSA) koji se definira kao pozitivna kultura na MRSA dobivena od pacijenta u vremenu kraćem od 48 sati od primitka u bolnicu; pacijent nema u svojoj anamnezi prethodnu infekciju ili kolonizaciju sa MRSA; nema prisutni centralni venski ili periferni kateter u vrijeme uzimanja uzorka; u povjesti nema prethodnu hospitalizaciju, kiruršku intervenciju, boravak u ustanovama dugotrajne njege, nije na hemo ili peritonealnoj dijalizi godinu dana prije pozitivne MRSA kulture.⁽⁵⁾

Pored rezistencije na blaktamske antibiotike CA-MRSA može pokazati osjetljivost na klindamicin, tetracikline i kotrimoksazol, a u manjoj mjeri na makrolide i kinolone. Nešto veća osjetljivost prema ovim antibioticima uzrokovana je usamljenim, vrlo pokretnim i lako prenosivim mecA genom koji je odgovoran za njegovo brzo širenje. Laboratorijski dokazana osjetljivost na klindamicin, bez prisutnosti gena za inducibilnu rezistenciju koja se fenotipski dokazuje obaveznim D-testom uvjet je za kratkotrajnu terapiju nekomplikiranih CA-MRSA infekcija. Vankomicin i linezolid predstavljaju skupu alternativu klindamicinu te se u terapiji ovih infekcija preporuča kotrimoksazol u trajanju od 14 dana uz dodatak rifampicina u drugom tjednu. Sam rifampicin nije efikasan i vrlo brzo inducira rezistenciju.⁽⁴⁾

Predisponirajući faktori za nastanak CA-MRSA⁽³⁾

- Mlađa starosna dob, osobito djeca: kroz posjekline ili ogrebotine mogu dospjeti u tijelo i izazvati širenje infekcije. Djeca su osjetljivija zbog toga što njihov imunostani sustav još nije potpuno razvijen ili što još nemaju razvijena antitijela za ovu tako rasprostranjenu bakterijsku vrstu. Djeca i adolescenti također češće razvijaju opasnije forme pneumonije nego stariji ljudi.
- Učešće u kontaktnim sportovima: bakterija se brzo širi kroz ubode i abrazije na koži i kroz direktni koža-koža kontakt.
- Zajedničkom uporabom sportskog pribora i pribora za osobnu higijenu: opisano je nekoliko epidemija u gimnastičkim dvoranama u kojima je zaraza prenošena britvicama za brijanje, ubrusima, odjećom i dugim sportskim priborom.
- Oslabljeni imunostani sustav: imunodeficijentne i imunokompromitirane osobe češće oboljevaju od CA-MRSA infekcija.
- Prenapučen životni prostor i loši sanitarni uvjeti: epidemije CA-MRSA infekcije opisivane su u američkim logorima za vojnu obuku i u europskim zatvorima.
- Kontakt sa zdravstvenim radnicima: ljudi koji žive u bliskom kontaktu sa zdravstvenim radnicima imaju veliki rizik za nastanak ozbiljnih stafilokoknih infekcija.

Nedavna hospitalizacija ili uporaba antibiotika: tretman fluorokinolonima ili cefalosporinima može povećati rizik za teške stafilokokne infekcije.⁽²⁾

Razlika između HA-MRSA i CA-MRSA infekcija⁽⁹⁾

- Nakon 2000 godine zapaža se dramatičan porast infekcija sa CA-MRSA; do tada je omjer infekcija uzrokovanih sa MRSA bio oko 12% CA-MRSA prema 85% HA-MRSA
- HA-MRSA uzrokuje infekcije kod starijih ljudi prosječne starosti 68 godina a CA-MRSA kod mlađih ljudi prosječne starosti 23 godine
- Infekcije kože i mekih tkiva češće su uzrokovane sa CA-MRSA kod mlađih pacijenata (75%) u odnosu na HA-MRSA (37%); respiratorne infekcije obrnuto, uzrokovane sa HA-MRSA (22%) a sa CA-MRSA (6%).
- Multipla antimikrobna rezistencija češća je kod HA-MRSA ali se u novije vrijeme javlja i kod CA-MRSA, osobito rezistencija na klindamicin koji se preporuča u liječenju vanbolničkih infekcija kože i mekih tkiva.
- Panton Valentine leukocidin (PVL) toksin rijedak je kod HA-MRSA, dok je prisutan u 77% sojeva CA-MRSA. Ovaj toksin izaziva lizu humanih leukocita i izaziva teške oblike kožnih infekcija i nekrotizirajuću hemoragičnu pneumoniju.

Cilj rada: ispitati u kojoj se mjeri sojevi *Staphylococcus aureus*-a sa navedenim osobinama HA-MRSA javljaju kod pacijenata u Općoj bolnici Virovitica.

Materijal i metode:

Prema indikacijama kliničara rutinski su obrađivani uzorci različitog porijekla metodom kultivacije na krvnom agaru. Nakon inkubacije od 24-48 sati porasle suspektne kolonije ispitivane su na prisustvo DNA-ze, osjetljivost na oxacillin a od 2005 godine i osjetljivost na cefoxitin; kod oxacillin i cefoxitin rezistentnih sojeva metodom koaglutinacije dokazivano je prisustvo PBP2 proteina. Antibiosenzibilitet izoliranih sojeva ispitivan je Bauer Kirby metodom disk difuzije.

Primoizolat *Staphylococcus aureus* diferenciran je kao jedan izolat po pacijentu u periodu dužem od 30 dana.

Rezultati:

U periodu od 2004 do 2006 godine izolirano je ukupno 245 sojeva *Staphylococcus aureus* iz različitih kliničkih materijala od kojih je 65 determinirano kao MRSA, što u prosjeku za ovaj period iznosi 26,13%. 2004 od 113 sojeva *S.aureus*-a 24 ili 23.23% je determinirano kao MRSA, 2005 od 68 sojeva 28 ili 41% je bilo MRSA a 2006 godine od 64 soja 13 ili 20,23% je MRSA. Rezultati prikazani u tabeli br.1

Tabela br.1: Izolacija HA-MRSA u bolničkih pacijenata u periodu od 2004. do 2006. godine

Izolat	Godina			Ukupno
	2004.	2005.	2006.	
S.aureus	113	68	64	245
HA-MRSA	24	28	13	65
% HA-MRSA	23.23	41.00	20.23	26.13

Najveći broj uzoraka iz kojih je izoliran *S.aureus* MRSA je bris rane, ukupno 28 ili 43.07%, slijedi aspirat traheje 22 soja ili 33.84% i uzorci krvi-hemokulture sa 4 soja ili 6.15% , potom slijede obrisak CV katetera i sadržaj abscesa sa po 2 soja ili 3.07%. Iz drugih uzoraka MRSA se izolira sporadično. Rezultati su prikazani u tabeli br.2

Tabela br.2: Struktura uzoraka iz kojih je izoliran MRSA

Vrsta uzorka	2004.	2005.	2006.	Ukupno
Bris rane	24	11	4	28
Aspirat traheje	5	11	6	22
Hemokultura	0	2	2	4
Obrisak CV katetera	0	2	0	2
Vrh CV katetera	0	1	0	1
Sadržaj abscesa	2	0	0	2
Bris drena	0	1	0	1
Sadržaj ciste	0	0	1	1
Bris oka	1	0	0	1
Bris uha	1	0	0	1
Iskašljaj	1	0	0	1
Kateter	1	0	0	1
Ukupno	24	28	13	65

Najveći broj MRSA sojeva izoliran je iz jedinice intenzivne njege, ukupno 36 ili 55.38%, potom slijedi kirurgija sa 24 soja ili 36.92%. Na internom odjelu izolirana su 3 soja ili 4.16%, dok se na drugim odjelima u ovom trogodišnjem periodu MRSA izolira samo sporadično.

Tabela br.3: Struktura odjela sa kojih se izolira MRSA

--	--	--	--	--

Odjel	2004.	2005.	2006.	Ukupno
Intenzivna	12	16	8	36
Kirurgija	11	9	4	24
Interna	0	2	1	3
Pedijatrija	1	0	0	1
Očni	0	1	0	1
Ukupno	24	28	13	65

Antibiosenzibilitet izoliranih MRSA sojeva

Pored karakteristične rezistencije na bakterijske antibiotike u ovom radu prikazana je samo rezistencija na druge grupe antimikrobnih lijekova koji se mogu ili potencijalno mogu uporabiti za liječenje infekcija ili eradikaciju kolonizacije S.aureus MRSA.

Tabela br.4 : Rezistencija S.aureus-a MRSA bolničkih pacijenata u periodu od 2004 do 2006 godine

	2004.			2005.			2006.			2004-2006	
	Broj	R	%	Broj	R	%	Broj	R	%	Broj(R)	%
Va	24	0	0	28	0	0	13	0	0	65(0)	0
CC	24	23	95.83	28	28	100	13	12	92.30	65(63)	96.92
Te	24	1	4.16	28	0	0	13	1	7.69	65(2)	3.08
Rd	7	0	0	28	2	7.14	13	1	7.69	48(3)	6.25
Sxt	24	0	0	28	0	0	13	1	7.69	65(1)	1.54
C	24	0	0	/			13	2	15.38	37(2)	5.40
Cip	/			21	19	90.47	13	11	84.61	34(30)	88.23

Svi izolirani sojevi S.aureus-s MRSA tijekom trogodišnjeg perioda pokazali su 100% osjetljivost na vankomicin. U ovom periodu rezistencija na klindamicin iznosila je 96.92%; (2004. godine 95.83, 2005. 100% i 2006. 92.30%). Rezistencija na tetracikline relativno niska, 3.08%; (2004. 4.16%, 2005. 0% i 2006. 7.69%). Rezistencija na kotrimoxazol također vrlo niska 1.54% (2004. i 2005. 0% a 2006. 7.69%). Rezistencija na rifampicin relativno niska, 6.25% za cijeli trogodišnji period, (2004. 0%, 2005. 7.14% i 2006.7.69%). Rezistencija na ciprofloksacin vrlo visoka: 90.47 u 2005. i 84.61 u 2006. godini.

Postotak prijavljenih MRSA infekcija za čitav trogodišnji period iznosi 43.07. Iako se radi o malim brojevima postotak prijavljenih infekcija iz godine u godinu pokazuje trend porasta od 20.83 u 2004 godini, 53.57 u 2005. i 61.53 u 2006. Zbog nedovoljnih kliničkih i epidemioloških podataka ne možemo razlučiti da li se kod ostalih MRSA izolata radi samo o kolonizaciji.

Tabela br.5: Struktura i broj prijavljenih infekcija uzrokovanih s S.aureus MRSA

Infekcija	2004.	2005.	2006.	Ukupno
Sepsa	0	2	2	4
VP pneumonia	1	7	5	13
Infekcija organa	1	4	0	5
Infekcija operativnog reza	3	2	0	5
Uroinfekcija	0	0	1	1
Ukupno	5	15	8	28
Ukupno MRSA	24	28	13	65
% prijavljenih infekcija	20.83	53.57	61.53	43.07

Diskusija

U zadnjih dvadesetak godina prevalencija stafilokoknih MRSA infekcija u značajnom je porastu širom svijeta uz izražene geografske razlike. Prema CDC-u 1974 godine MRSA infekcije predstavljale su samo 2% od ukupnih stafilokoknih infekcija; u 1995. bilježi se porast na 22% a 2004. na 63%⁽⁸⁾ U skandinavskim zemljama a osobito u Nizozemskoj broj MRSA infekcija i kolonizacija je povijesno nizak

zahvaljujući striktnoj politici «pronađi i uništi» i izrazito restriktivnoj uporabi antibiotika: 2.1% u neselektivnoj bolničkoj sredini, a postotak u jedinicama intenzivne njege varira od 0-4% u periodu od 1999 do 2004 godine^(6, 11)

Maree i sur. navode da se u periodu od 1999 do 2004 godine u Kaliforniji opaža značajan porast HA-MRSA infekcija uzrokovanim sojevima s fenotipskim osobinama sličnim CA-MRSA sa 17 na 56% i da ti sojevi postaju dominantni uzročnici infekcija udruženih s HA-MRSA⁽⁷⁾ U ciljanoj skupini pacijenata sa jednim ili više faktora rizika za nastanak HA-MRSA infekcija (terapija antibioticima unutar tri mjeseca prije prijema u bolnicu, hospitalizacija tijekom zadnjih 12 mjeseci, dijagnoza infekcija kože i mekih tkiva i HIV pri prijemu u bolnicu) rađene su skrining bakteriološke kulture na MRSA kolonizaciju prednjih nosnica unutar 48 sati od prijema u bolnicu. Prevalencija MRSA kolonizacije u ovih pacijenata bila je visoka 89% u odnosu na prevalenciju MRSA kolonizacije kod svih pacijenata primljenih u istom periodu koja je iznosila 7.3%. Kao CA-MRSA u rizičnoj skupini determinirano je 2.2% izolata.⁽¹⁰⁾ Isti autor navodi CA-MRSA kolonizaciju kao novi neprepoznati rezervoar infekcije unutar bolnica koji značajno povećava rizik horizontalne transmisije ovog patogena.

CA-MRSA ralikuje se od HA-MRSA klinički, mikrobiološki i demografski te prvobitna postavka da MRSA primarno nastaje u bolničkoj sredini više ne stoji. Najveći broj MRSA infekcija u vanbolničkoj sredini inicijalno se liječi antibioticima na koje ovakvi sojevi nisu osjetljivi. Kliničari moraju prihvatiti činjenicu da terapija blaktamskim antibioticima ne može biti pouzdana kao isključiva empirijska terapija za teže infekcije koje mogu imati stafilokokno porijeklo.⁽⁹⁾

Visoka rezistencija na ciprofloksacin u bolničkih MRSA sojeva od 90.48% u 2005. i 84.61% u 2006 godini nije neobična ali se diljem svijeta bilježi i porast reistencije MSSA (Meticillin Sensibilni Staphylococcus Aureus) osobito u bolničkoj sredini. Pojačani selektivni pritisak kinolona u bolničkoj i vanbolničkoj sredini uzrokovan je povećanim propisivanjem kinolona od strane liječnika opće prakse, specijalista u ordinacijama za vanjske pacijente i specijalista na bolničkim odjelima. Jako je teško odrediti koji je od ovih uzroka najvažniji u generiranju porasta rezistencije na kinolone ne samo kod stafilokoka već i kod drugih humanih patogena.⁽⁶⁾

Zaključak

Prema porijeklu uzoraka, prisustvu predisponirajućih faktora kod pacijenata i fenotipski visoko izražene rezistencije na klindamicin možemo predpostaviti da većina naših izolata pripada grupi HA-MRSA uz opasku da se registrira relativno visoka osjetljivost na kotrimoxazol, rifampicin, tetracikline i kloramfenikol.

Jedan izolat S.aureus-a MRSA u 2006 godini prema svojoj fenotipskoj rezistenciji mogao bi biti CA-MRSA koji se dolaskom pacijenta u bolnicu registrira kao HA-MRSA.

Iako je postotak prijavljenih infekcija s MRSA u stalnom porastu nemamo dovoljno podataka da se kod ostalih izolata radi samo o kolonizaciji pacijenata. Skrining bakteriološke kulture na MRSA kod svih rizičnih pacijenata unutar 48 sati od prijema u bolnicu omogućio bi rano otkrivanje i diferencijaciju MRSA sojeva Staphylococcus aureusa te uz kontaktnu izolaciju i terapijski tretman smanjio rizik za unošenje i horizontalno širenje ovih sojeva u bolničkoj sredini.

Suradnju Tima i Povjerenstva za bolničke infekcije sa kliničarima uz podršku Uprave bolnice treba poboljšati obveznim praćenjem i pismenom verifikacijom svih kliničkih, mikrobioloških i epidemioloških parametara predviđenih postojećim protokolima, obezbjediti genotipizaciju izoliranih sojeva i informatičku podršku za buduće prospektivne studije. Samo takav timski rad i kontinuirana edukacija osoblja i pacijenata daće prave podatke o postojanju i težini problema MRSA infekcija u bolnici i omogućiti provođenje uspješnih mjera za otkrivanje i sprečavanje širenja ovih infekcija.

Literatura:

1. Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated MRSA Information for Clinicians

http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_MRSA_ca_clinicians.html

2. MayoClinic.com: MRSA infection.

<http://www.mayoclinic.com/health/mrsa/DS0073535/DSECTION=7>

3. MayoClinic.com: MRSA infection.

<http://www.mayoclinic.com/health/mrsa/DS0073535/DSECTION=4>

4.Scott R.Schoem.The Mysteries of MRSA

<http://www.entnet.org/press/bulletin/MRSA.cfm?reterforprint=1&>

5. Annual Summary of Communicable Diseases Reported to the Minnesota Department of Health, 2005

<http://health.stste.mn.us/divs/idepc/newsletters/dcn/sum05/mrsa.html>

6. SWAB-Nethmap 2006: Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria. (str.26-45)

7. Marea CL i suradnici: Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing healthcare-associated infections. *Emerg Infect Dis.* 2007 Feb;13(2):236-42

8. Centers for Disease Control and Prevention. MRSA in Healthcare Settings

http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_MRSA_spotlight_2006.html

9. Naimi TS i suradnici: Comparison of community- and health care-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA.* 2003 Dec 10;290(22):2976-84

10. Hidron AI i suradnici: Risk factors for colonization with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis.* 2005 Jul 15;41(2):159-66

11. Wertheim HF i suradnici: Low prevalence of *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect* 2004;56:321-5

12. Centers for Disease Control and Prevention.

Healthcare-associated MRSA (HA-MRSA).

http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa.html

13. Weese JS i suradnici: An outbreak of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin infections resulting from horse to human transmission in a veterinary hospital.

Vet Microbiol. 2006 Apr 16;114(1-2):160-4

Kontakt:

mr.sc. Miroslav Venus, dr.med. spec.epidemiolog

Zavod za javno zdravstvo "Sveti Rok" Virovitičko-podravske županije

33000 Virovitica, Gajeva 21

Tel: 033/727-031 Fax: 033/727-032

e-mail: ravnatelj@zzjzvpz.hr