

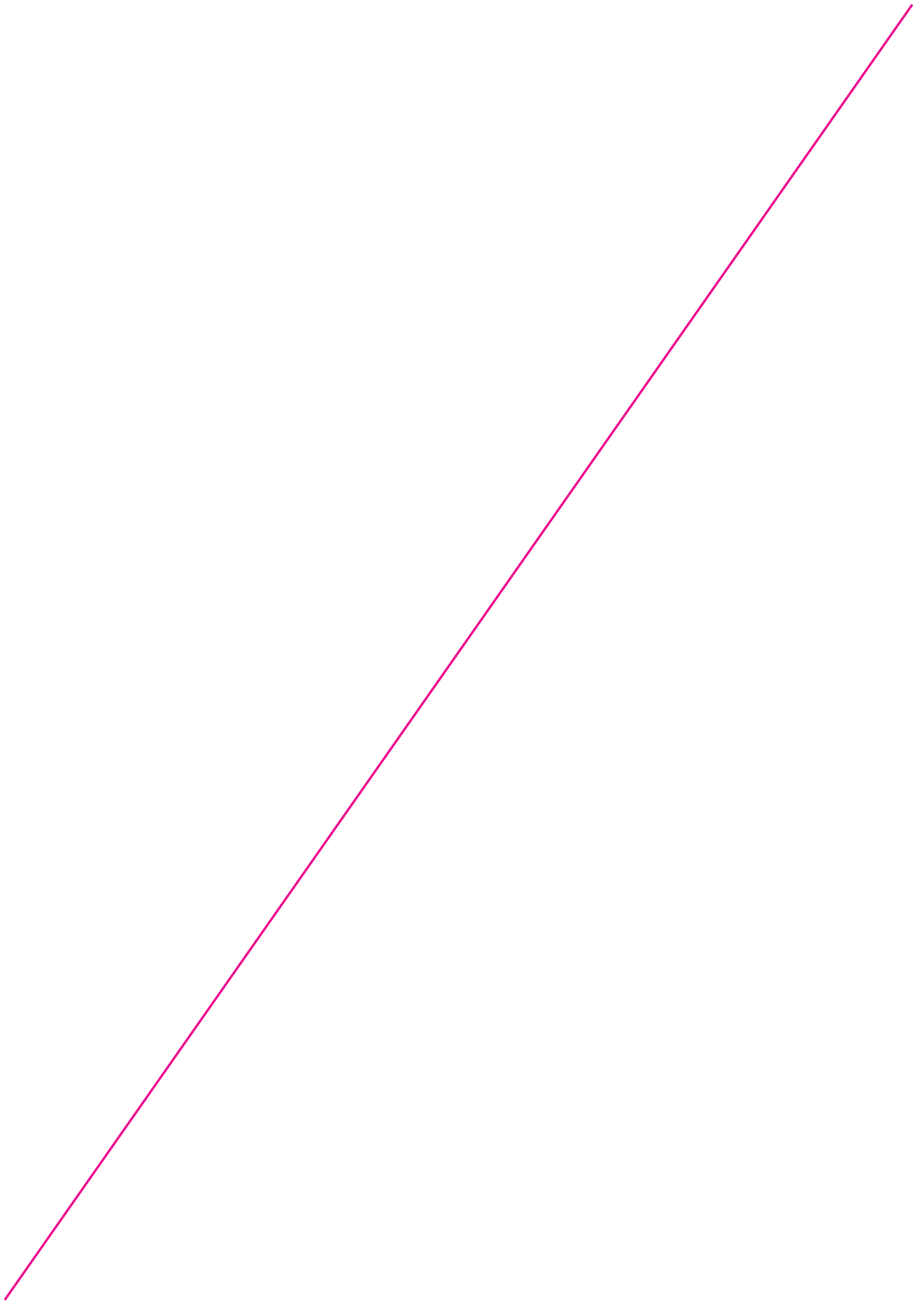


# OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

---

## 3. MEDNARODNO IZOBRAŽEVANJE S PODROČJA OKUŽB PRI ŽIVLJENJSKO OGROŽENIH BOLNIKIH

*Organizator srečanja: Združenje za infektologijo  
in Slovensko združenje za intenzivno medicino.*



# OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

---

OKUŽBE UMETNIH VSADKOV  
IN OKUŽBE Z VEČKRATNO ODPORNIMI MIKROORGANIZMI

*Združenje za infektologijo*  
*Slovensko združenje za intenzivno medicino*

*Ljubljana, februar 2016*

<b>Naslov</b>	<i>Okužbe pri kritično bolnih</i>
<b>Podnaslov</b>	<i>Okužbe umetnih vsadkov in okužbe z večkratno odpornimi mikroorganizmi</i>
<b>Organizatorja srečanja in založniki zbornika</b>	<i>Združenje za infektologijo Slovensko združenje za intenzivno medicino</i>
<b>Urednika</b>	<i>Prof. dr. Matjaž Jereb, dr.med. Prim. asist.dr. Igor Muzlovič, dr.med.</i>
<b>Recenzenta</b>	<i>Prof. dr. Janez Tomažič Doc. dr. Mateja Logar, dr.med.</i>
<b>Lektor</b>	<i>Dr. Luka Vidmar</i>
<b>Tehnična podpora</b>	<i>Simona Rojs, dipl.ekon. Andreja Sorman, dipl.ekon.</i>
<b>Fotografija na naslovnici</b>	<i>Nejc Pernek za Paideia d.o.o</i>
<b>Tisk</b>	<i>Tiskarna Povše</i>
<b>Založnik</b>	<i>Združenje za infektologijo pri SZD</i>
<b>Naklada</b>	<i>150 izvodov</i>
<b>Kraj in leto izdaje</b>	<i>Ljubljana, 2016</i>

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-083.98(082)  
616-022.1(082)

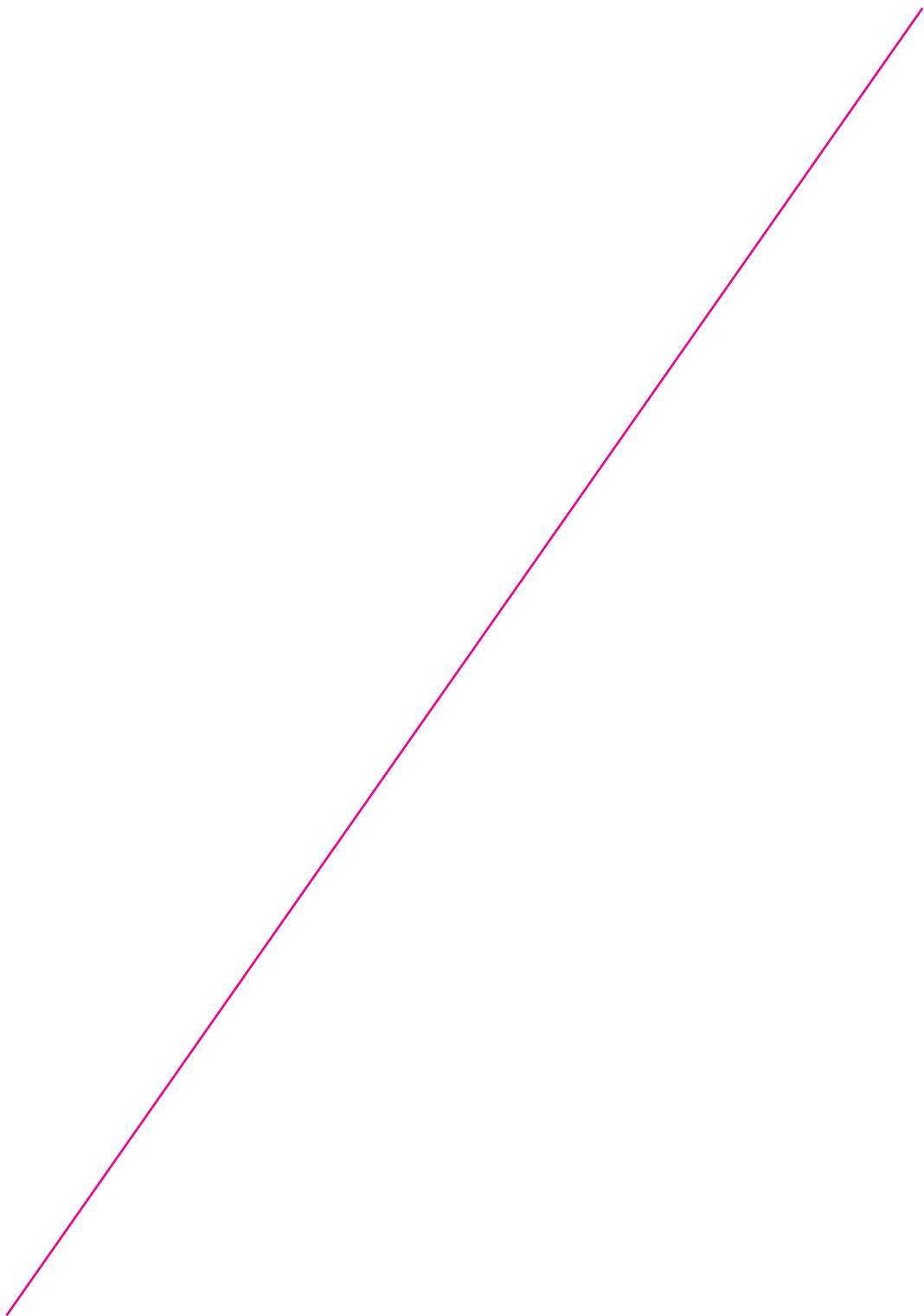
OKUŽBE pri kritično bolnih : okužbe umetnih vsadkov in okužbe z večkratno odpornimi mikroorganizmi / [organizatorja srečanja] Združenje za infektologijo in Slovensko združenje za intenzivno medicino ; [urednika Matjaž Jereb, Igor Muzlovič]. - Ljubljana : Združenje za infektologijo pri SZD, 2016

ISBN 978-961-93974-0-4 (Združenje za infektologijo)

1. Jereb, Matjaž, 1961- 2. Slovensko zdravniško društvo. Združenje za infektologijo 3. Slovensko združenje za intenzivno medicino  
283187712

## KAZALO

<b>Daša Stupica</b> .....	9
<i>Ključni dejavnik tveganja - gostitelj, mikroorganizem ali vsadek?</i>	
<b>Tomaž Jurca</b> .....	18
<i>Okužbe osrednjih žilnih katetrov in strategija ničelne tolerance</i>	
<b>Matjaž Jereb</b> .....	26
<i>Okužbe likvorskih obvodov</i>	
<b>Tatjana Lejko Zupanc</b> .....	32
<i>Zdravljenje endokarditisa na umetni zaklopki- antibiotik ali kirurgija?</i>	
<b>Igor Muzlovič</b> .....	41
<i>Orotrahealni tubus kot dejavnik tveganja za okužbe spodnjih dihal</i>	
<b>Primož Karner</b> .....	47
<i>Okužbe umetnih sklepov kot vir sistemskih zapletov</i>	
<b>Nina Kmet Lunaček, Tomaž Vovko</b> .....	52
<i>Obvladovanje okužb sečil pri bolnikih s stalnim urinskim katetrom na oddelku za intenzivno zdravljenje</i>	
<b>Katja Seme</b> .....	61
<i>Mikrobiološka diagnostika najpogostejših okužb vsadkov</i>	
<b>Natalija Planinc Strunjaš, Mateja Pirš</b> .....	68
<i>Večkratno odporne po Gramu negativne bakterije na oddelku za intenzivno zdravljenje</i>	
<b>Mateja Logar</b> .....	74
<i>Obvladovanje in zdravljenje okužb s po Gramu negativnimi bakterijami odporne na karbapeneme- katere možnosti nam še ostanejo?</i>	
<b>Bojana Beovič</b> .....	83
<i>Potrebujemo na oddelkih za intenzivno zdravljenje lastne smernice za predpisovanje protimikrobnih zdravil?</i>	



---

## UVODNIK

Življenjsko nevarne okužbe so eden najpogostejših vzrokov za sprejem bolnika na oddelek za intenzivno zdravljenje, na drugi strani pa je okužba pogosto zaplet zdravljenja neke druge bolezni, zaplet invazivnega posega ali operacije. Izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih je bilo v preteklih dveh letih dobro sprejeto, odziv udeležencev pa večinoma pozitiven. To je v veliki meri odraz dejstva, da so obravnavane teme aktualne in del naše vsakodnevne klinične prakse.

Na letošnjem 3. Mednarodnem izobraževanju s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih bomo obravnavali okužbe umetnih vsadkov in okužbe z večkratno odpornimi mikroorganizmi. Predstavili bomo pogostost in obravnavo okužb osrednjih žilnih in urinskih katetrov ter okužb spodnjih dihal, vezanih na orotrahealni tubus. Gre za vsadke, ki so prehodni, vendar pogosti: nekateri med njimi so že del standardne oskrbe bolnikov, obravnavanih na intenzivnih oddelkih. Poleg tega vemo, da narašča tudi število posameznikov s stalnimi vsadki, kot so umetni sklepi, umetne srčne zaklopke ali stalni notranji likvorski obvodi. Avtorji bodo predstavili vse najpomembnejše dejavnike tveganja za okužbe umetnih materialov, ki jih samo s protimikrobnim zdravljenjem običajno ne pozdravimo. Praviloma je ob antibiotiku potreben operativni poseg, odstranitev okuženega vsadka in – sočasno ali pri nekaterih pozneje – vstavev novega vsadka.

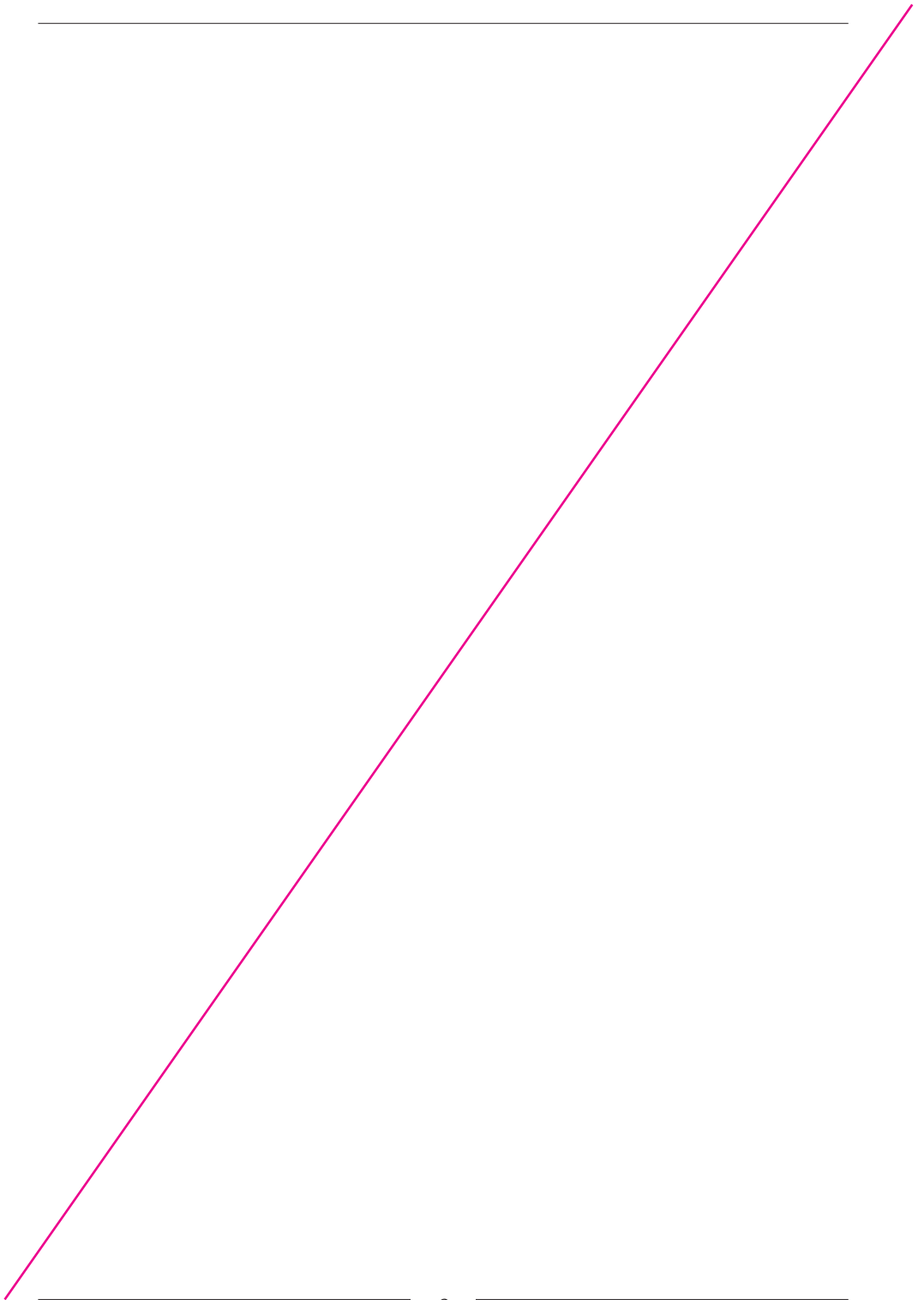
V drugem delu bomo osvetlili problem okužb z odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami na oddelku za intenzivno zdravljenje. Delež odpornih izolatov, med katerimi izstopajo *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter spp.*, raste tudi v slovenskem okolju. Vse pogosteje se srečujemo z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi mikroorganizmi, pri katerih so naše možnosti protimikrobnega zdravljenja zelo omejene. Predstavljeni bodo nekateri novi antibiotiki in možnosti kombiniranega protimikrobnega zdravljenja, ki ni del ustaljenih smernic.

Organizatorji 3. Mednarodnega izobraževanja s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih se zahvaljujemo avtorjem prispevkov, recenzentoma in lektorju. Organizacijo strokovnega srečanja je omogočilo podjetje MSD, ki se mu za finančno podporo prav tako in iskreno zahvaljujemo.

Za organizatorje izobraževanja:

Prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med.

Prim. dr. Igor Muzlovič, dr. med.





---

# KLJUČNI DEJAVNIK TVEGANJA – GOSTITELJ, MIKROORGANIZEM ALI VSADEK?

## *PRINCIPLE RISK FACTOR – THE HOST, THE MICROORGANISM OR THE IMPLANT?*

Doc. dr. Daša Stupica, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525,  
dasa.stupica@kclj.si

**Ključne besede: vsadek, biofilm, okužbe biofilma**

**Key words: implant, biofilm, biofilm infections**

### **POVZETEK**

Večina patogenetskih raziskav bakterijskih okužb je usmerjenih v akutne okužbe. O patogenezi okužb, ki jih povzročajo bakterije, rastoče v biofilmih, je manj znanega. Okužbe vsadkov so okužbe, povezane z biofilmom na vsadkih, vendar se biofilm in okužbe, povezane z njim, lahko pojavijo tudi v tkivih brez vsadka. Te okužbe so praviloma kronične, saj se upirajo prirojenim in pridobljenim mehanizmom odpornosti ter zdravljenju z antibiotiki. Zdravljenje okužb, povezanih z biofilmom, ostaja pomembno nerešeno klinično vprašanje. Zdravil, ki bi specifično delovala na bakterije v biofilmu, še nimamo, vendar je nekaj pristopov že v razvoju. V prispevku sem skušala s pogledom na patofiziologijo, na mehanizme antibiotične odpornosti bakterij v biofilmu ter na klinični pristop k diagnostiki okužb, povezanih z biofilmom, predstaviti pomen gostitelja, mikroorganizma in vsadka za okužbe umetnih vsadkov.

### **ABSTRACT**

Most research of bacterial pathogenesis has focused on acute infections, while much less is known about the pathogenesis of infections caused by bacteria growing in biofilms. Implant infections are implant-associated biofilm infections; however biofilm and biofilm infections can occur in tissue in the absence of an implant. These infections tend to be chronic since they resist the body's innate and adaptive defence mechanisms and treatment with antibiotics, and the treatment of biofilm infections presents a significant unmet clinical need. To date there are no drugs that specifically target bacteria in biofilms, however several approaches are in early-stage development. Herein, I tried to give an insight into the meaning of the host, the microorganism, and the implant for implant infections by describing biofilm pathophysiology and antibiotic resistance mechanisms, as well as clinical approach to diagnostics of biofilm infections.

## UVOD

Biofilm je strukturirana skupina/zveza/povezava mikrobov, najpogosteje bakterijskih ali redkeje glivnih celic, ki jih obdaja matriks iz polimerov, ki so ga same izločile (EPS, angl. *extracellular polymeric substances*).<sup>1</sup> Pri tvorbi biofilma lahko sodelujejo tudi sestavine gostitelja kot fibronektin na vsadku, na katerega se vežejo bakterije, ali mreža fibrina in trombocitov, v katero so ujeti skupki bakterij pri infekcijskem endokarditisu.<sup>2</sup> Biofilm lahko tvori ena ali več vrst bakterij oz. gliv. Bakterijske oz. glivne celice v biofilmu se fiziološko razlikujejo od planktonskih (samostojnih, prosto lebdečih) celic istega mikroorganizma, vendar še nimamo rutinskih, klinično uporabnih diagnostičnih metod za ugotavljanje teh razlik. Biofilm se lahko pojavi na površini kjerkoli v ali na telesu, zlasti pogosto na površini umetnih vsadkov (Tabela 1).<sup>3</sup> Lahko se tvori tudi na zračno-tekočinskem stiku, na primer pri kronični okužbi pljuč pri cistični fibrozi, kjer skupki *Pseudomonas aeruginosa* niso vezani na epiteljske celice, temveč lebdi v viskozni sluzi dihalnih poti.<sup>1</sup> Nastajanje biofilma traja nekaj dni; začne se s fazo prilepljanja (adherence) mikrobov, ko se planktonske bakterije sprva povratno, nato pa nepovratno prilepijo na površino in tam razmnožujejo. Sledi faza zorenja biofilma, v kateri se znotraj biofilma oblikuje gradient njegovih fizioloških, biokemičnih in genetskih lastnosti. Praviloma so bakterije biofilma manj dovzetne oz. bolj tolerantne za antibiotike od planktonskih bakterij in bolje kljubujejo prirojenim in pridobljenim obrambnim mehanizmom gostitelja, zato so okužbe, povezane z biofilmom, večinoma kronične.<sup>1</sup> Patogeneza nastanka številnih biofilmov lahko zajema tudi normalno mikrobioto sluznic in kože, če se vzpostavi povezava med organom oz. anatomskim predelom, kjer je prisotna mikrobiota in med organom oz. anatomskim predelom, ki je navadno sterilan (npr. povezava kože s krvjo preko žilnega katetra; povezava sečnice s sečnim mehurjem preko urinskega katetra; povezava med zrakom v operacijski dvorani ali kožo in umetnim sklepom med operacijo itd.).<sup>4</sup> Okrog biofilma se nahajajo vnetne celice, ki povzročajo poškodbo tkiva.<sup>4</sup>

**Tabela 1. Okužbe, povezane z biofilmom<sup>3</sup>**

Biofilm v tkivu	
Zobni karies in periodontitis	Endokarditis
Okužbe pljuč pri cistični fibrozi	Okužbe kronične rane, osteomielitis
Kronično vnetje srednjega ušesa, vnetje nebnic, vnetje obnosnih votlin	Okužbe sečil, žolčevodov
Biofilm na vsadku	
Okužbe katetrov in obvodov	Okužbe srčnih vsadkov, npr. zaklopke, spodbujevalca
Okužbe ortopedskih protez	Okužbe opornic (stentov)
Okužbe žilnih vsadkov, zobnih vsadkov	Ventilatorska pljučnica
Okužbe kirurških šivov in mrežic	Okužbe kontaktne leče

---

## BIOFILM IN OKUŽBE VSADKOV

### Pomen vsadka in mikroorganizma – patofiziologija nastanka biofilma in mehanizmi odpornosti bakterij biofilma proti antibiotikom

Umetni materiali so zelo dovzetni za kolonizacijo oz. nastanek biofilma in okužb, povezanih z biofilmom. V raziskavah na prostovoljcih so ugotovili, da je bila v bližini kirurškega šiva najmanjša koncentracija *Staphylococcus aureus*, ki je bila potrebna za nastanek abscesa, 100 CFU (angl. *colony forming units*), kar je več kot 10.000-krat manj, kot je potrebno za nastanek abscesa v odsotnosti tujega materiala.<sup>5</sup> Te ugotovitve so pozneje potrdili tudi na živalskih modelih in z različnimi bakterijami.<sup>6</sup> Po vsaditvi v telo površino vsadka hitro prekrijejo beljakovine seruma vključno s fibrinogenom in fibronektinom. *Staphylococcus epidermidis* kot predstavnik koagulazno negativnih stafilokokov (KNS), ki so pomembni povzročitelji okužb vsadkov, ima veliko sposobnost vezave na te in še nekatere druge beljakovine; s svojimi avtolizini se lahko celo neposredno prilepi na plastično površino. *S. epidermidis* ima veliko sposobnost, da se pripne in tvori biofilm na površini vsadkov, kar je njegov najpomembnejši virulentni dejavnik.<sup>7</sup> Po vezavi na površino začnejo bakterije izločati EPS, ki jim olajšujejo medcelične povezave. Bakterije v biofilmu spremenijo svoje fiziološke lastnosti v smeri anaerobnega ali mikroaerobnega metabolizma in zmanjšajo sintezo beljakovin, sestavin celične stene in DNK. V centru biofilma tako vladajo anaerobni pogoji. Metabolno aktivne bakterije so na površini biofilma, v centru pa so speče, ki so se zmožne odzivati na spremembe neposrednega okolja, npr. na dosegljivost kisika in hranil.<sup>1,4</sup> S transkriptomsko analizo so ugotovili, da je v primerjavi s planktonskimi bakterijami izražanje nekaterih genov v biofilmu spodbujeno, drugih pa zavrto.<sup>8</sup> Nastanek biofilma je pri KNS povezan s tvorbo polisaharidne medcelične adhezijske molekule, ki jo kodira operon, imenovan ica. Genski homolog ica je tudi v genomu *S. aureus*, vendar je njegova vloga pri adherenci na površino morda manj pomembna, saj ima *S. aureus* na voljo še druge, bolj učinkovite adhezijske mehanizme v primerjavi z malo patogenimi bakterijami, kot so KNS.<sup>8</sup> *P. aeruginosa* uporablja celične izrastke, piluse in flagele, s katerimi se pričvrsti na površino in mu omogočijo začetek tvorbe biofilma, vendar v nasprotju s stafilokoki praviloma ni del človeške mikrobiote in je redkejši povzročitelj doma pridobljenih okužb vsadkov.<sup>9</sup>

Prisotnost zunajcelične DNK v matriksu, ki npr. pri bolnikih s cistično fibrozo izvira tudi iz okolnih levkocitov, deluje zaščitno proti aminoglikozidom v biofilmu s *P. aeruginosa* in naredi biofilm odpornejši proti tem antibiotikom.<sup>1,4</sup> Bakterije v biofilmu lahko uravnavajo svoje vedenje z medceličnim sporazumevanjem s kemičnimi signali, ki jih izločajo. Celično signaliziranje omogoča bakterijam, da zaznavajo svoje okolje in se nanj fenotipsko odzivajo. Če se med bakterijami v biofilmu vzpostavi »medbakterijsko sporazumevanje« (angl. *quorum sensing*), ki npr. uravnava tvorbo zunajcelične DNK (ta ščiti pred antibiotikom) in tvorbo ramnolipida (ta uničuje levkocite, iz katerih se sprošča DNK), postane biofilm odpornejši proti učinku antibiotika.<sup>9</sup> *In vitro* so dokazali, da izpostavitve biofilma s *P. aeruginosa* imipenemu pospeši tvorbo matriksa, kar podpira tudi transkriptomsko analiza, saj se je ob izpostavitvi imipenemu povečalo izražanje ne le kromosomskih genov za betalaktamaze, temveč tudi genov, ki kodirajo tvorbo alginata, ključne sestavine matriksa biofilma.<sup>3,9</sup> Nekateri antibiotiki, npr. ceftazidim, so šibki

---

induktorji sinteze betalaktamaz in lahko uničijo *P. aeruginosa* v planktonski obliki. Ob izpostavitvi biofilma s *P. aeruginosa* ceftazidimu pa se močno poveča sinteza betalaktamaz, ki razgradijo antibiotik in zaščitijo bakterije v notranjosti biofilma pred njegovim učinkom.<sup>3,9</sup> Zato rezultatov testiranja občutljivosti planktonskih bakterij za antibiotike ne moremo preprosto prenesti tudi na bakterije, ki rastejo v biofilmu.<sup>1,4</sup> Standardnih metod za ugotavljanje občutljivosti bakterij za antibiotike v biofilmu še nimamo; *in vitro* so ugotovili, da se občutljivost bakterij v umetno ustvarjenem biofilmu začne zmanjševati že v prvih urah nastajanja biofilma oz. da je minimalna koncentracija antibiotika, ki je bila potrebna za uničenje biofilma, zvezno naraščala med zorenjem biofilma. Pri bolnikih s cistično fibrozo so ugotovili, da je naraščajoča koncentracija serumskih protiteles proti *P. aeruginosa* povezana s slabšo prognozo bolezni in da je z imunskimi protitelesi povzročena vnetna reakcija okrog biofilma patogenetski mehanizem za okvaro tkiva.<sup>1,4</sup>

### **Pomen vsadka in gostitelja – epidemiologija okužb vsadkov**

Pomen prisotnosti vsadka za nastanek okužb, povezanih z biofilmom, lahko ponazorimo tudi z epidemiološkimi podatki o pojavnosti infekcijskega endokarditisa: ocena za nativno zaklopko znaša 5–7 na 100.000 prebivalcev na leto, kar je približno 60-krat redkeje, kot se endokarditis pojavlja na umetni zaklopki (0,3–0,6 % na bolnika na leto).<sup>10</sup> Pri otrocih je bolezen redka in večinoma povezana s prirojenimi srčnimi hibami. Pri odraslih se mediana starosti bolnikov v zadnjih desetletjih postopno zvišuje, kar je posledica vse pomembnejše vloge degenerativnih bolezni v primerjavi z revmatičnimi boleznimi srca ter posledica staranja prebivalstva. Podobno razmerje velja za okužbe sklepov. Pojavnost septičnega artritisa nativnega sklepa se giblje med 2 in 10 primeri na 100.000 prebivalcev na leto.<sup>11</sup> Tveganje okužbe vsadka kolka ali kolena znaša prvi dve leti po operaciji 0,5 do 2 %. Za pozne okužbe sklepnih vsadkov je ocenjena incidenca 2,3 na 1000 umetnih sklepov na leto.<sup>12</sup> Tako kot endokarditis tudi okužbe sklepov najpogosteje povzročajo stafilokoki; okužbe v obdobju 3–24 mesecev po operaciji KNS, v zgodnjem pooperativnem obdobju in pozne okužbe pa *S. aureus*. Na verjetnost pojava okužbe sklepnega vsadka vplivajo tudi nekatere značilnosti gostitelja-bolnika, med katerimi so kot dejavniki tveganja predvsem sladkorna bolezen, debelost, revmatske bolezni in imunosupresivno zdravljenje<sup>13</sup> – to so poleg odvisnosti od dialize, alkoholizma in uporabe intravenskih drog hkrati tudi dejavniki tveganja kakršnekoli invazivne okužbe s *S. aureus*. Daljše trajanje operacije, zapleti, povezani s kirurško rano, in okužba sečil v pooperativnem obdobju povečujejo tveganje zgodnje okužbe proteze; bakteriemija s *S. aureus* predstavlja kar 35-odstotno tveganje okužbe proteze.<sup>14</sup>

## **KLINIČNI PRISTOPI K OBRAVNAVI OKUŽB, POVEZANIH Z BIOFILMOM (OKUŽB VSADKA)**

### **Pristopi k diagnozi**

Zaradi kompleksnosti področja še nimamo povsem enotne definicije okužbe, povezane z biofilmom. Tvorba biofilma je prepoznana kot povzročitelj ali dejavnik, ki slabša številne kronične okužbe, npr. periodontitis, z vsadki povezane okužbe, pljučnico pri cistični fibrozi, kronično okužbo sečil, kronično vnetje srednjega ušesa in kronično okužbo rane. Podobno kot okužbe pri vsaki infekcijski bolezni tudi okužbe, povezane z biofilmom, odražajo součinkovanje med genetskimi programi mikroba in gostitelja. V nasprotju s

kolonizacijo je za definicijo okužbe biofilma poleg prisotnosti oportunistične ali patogene bakterije potreben tudi vnetni odziv. Razlikovanje med kolonizacijo in okužbo je pogosto težavno.<sup>1,4</sup> Parsek in Singh sta predlagala merila za postavitve diagnoze okužbe, povezane z biofilmom.<sup>15</sup> Prva ovira pred diagnozo je pridobitev ustreznega kliničnega vzorca za mikrobiološko testiranje, saj bakterije v biofilmu niso enakomerno razporejene. Bakterije, ki so v biofilmu, zlahka zgrešimo v običajni hemokulturi ali s kultiviranjem tekočine, ki obdaja biofilm.<sup>1,4</sup> To so lepo pokazali Trampuž in sod., ki so izboljšali diagnostiko okužb ortopedskih vsadkov z neposrednim vzorčenjem površine vsadka in sonikacijo.<sup>16</sup> Ker nimamo označevalcev, ki bi bili specifični za biofilm, ostaja izpolnitev Kochovih postulatov za dokaz okužbe, povezane z biofilmom, težavno. V Tabeli 2 so povzete značilnosti, ki jih v priporočilih za diagnozo okužb, povezanih z biofilmom, navajajo strokovnjaki ESCMID (angl. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*).<sup>4</sup>

**Tabela 2. Klinične in laboratorijske značilnosti, ki kažejo na okužbo, povezano z biofilmom<sup>4</sup>**

Dejavnik tveganja za tvorbo biofilma	prisotnost vsadka, cistična fibroza
Klinični znaki okužbe	nizka vročina, lokalni znaki vnetja
	neuspeh antibiotičnega zdravljenja in ponovitev okužbe, zlasti če je isti povzročitelj dokazan ob več ponovitvah okužbe
	vztrajanje okužbe > 7 dni (nespecifična značilnost)
	simptomi in znaki okužbe ob antibiotičnem zdravljenju izginejo, vendar se ponovno pojavijo po koncu protimikrobnega zdravljenja
	dokazan neuspeh antibiotičnega zdravljenja
Mikroskopski pregled vzorcev: brisi, vzorci tekočine, tkivni vzorci	najdba skupkov (agregatov mikroorganizmov) in zgradbe biofilma
	najdba skupkov mikrobov in vnetnih celic
Identifikacija mikrobov s kultiviranjem	identifikacija mikroba na podlagi kultiviranja
	najdba mukoidnih kolonij ali variant <i>P. aeruginosa</i> v majhnih kolonijah
Identifikacija mikrobov, ki so povezani z okužbami biofilma, z molekularnimi metodami	dokaz mikroba s PCR
	najdba skupkov mikrobov s fluorescentno hibridizacijo in situ (FISH)
	piresekvenciranje
Dokaz specifičnega imunskega odziva na identificiran mikroorganizem	najdba specifičnih protiteles proti <i>P. aeruginosa</i> pri cistični fibrozi

Če je le izvedljivo, ima vzorčenje površine, kjer domnevamo okužbo, povezano z biofilmom, diagnostično prednost, čeprav imamo na voljo vzorce tekočine. V klinični praksi je pridobitev ustreznih vzorcev lahko težavno, saj pogosto zahteva invazivni poseg, npr. biopsijo, igelno aspiracijo ali odstranitev vsadka.<sup>4</sup> Za okužbe krvi, povezane z znotrajžilnimi katetri, so izdelani diagnostični pristopi, ki ne zahtevajo vedno odstranitve katetra. Ti pristopi temeljijo na kvalitativni ali kvantitativni hemokulturi vzorcev krvi iz katetra in iz periferne vene.<sup>17</sup> Vendar pri številnih okužbah, povezanih z vsadki, bakterije dokažemo šele po odstranitvi vsadka.<sup>18</sup> Verjetno je bakteriemija, ki je povezana z žilnim pristopom, posledica luščenja celic biofilma zaradi mehanskega trganja med izpiranjem katetra.<sup>19</sup> Žilni katetri se lahko kolonizirajo že kmalu po vstavitvi,<sup>20</sup> vendar se je izkaza-

---

lo, da kolonizacija katetra ni bila vedno v neposredni povezavi z okužbo oz. pozitivnim izvidom hemokulture.<sup>21</sup> Za to je lahko več vzrokov: kultura ni vedno zanesljiva za dokaz okužbe katetra, metoda vzorčenja ne zajame mesta, kjer so mikrobi, ali pa antibiotično zdravljenje zmanjšuje možnost osamitve mikroba v kulturi.<sup>15</sup>

Okužbe, povezane z biofilmom, niso sistemske, temveč so lokalizirane (zamejene). Sistemski znaki in simptomi okužbe se lahko pojavijo kot odraz prisotnosti planktonskih celic ali izločkov biofilma, pogosto pa so tudi odsotni.<sup>15</sup> Z ustaljenim antibiotičnim zdravljenjem lahko dosežemo delni odziv, ne pa tudi ozdravitve oz. izginotja biofilma, kar vodi v ponovitev okužbe. Pri kronični okužbi, povezani z biofilmom, lahko z antibiotiki dosežemo le supresijo razmnoževanja bakterij.<sup>22</sup> V diagnostiki okužb, povezanih z biofilmom, je smiselno upoštevati anamnestične podatke, anatomsko mesto okužbe, pa tudi povzročitelja. Kroničnost in ponovljivost sta pomembna pokazatelja okužbe biofilma. Pri odkrivanju mesta okužbe si lahko pomagamo s slikovnimi preiskavami, npr. PET-CT.<sup>23</sup> Če nam preiskava pokaže mesto okužbe, je naslednji korak usmerjena, aseptična biopsija, razen če se bakterije iz biofilma sproščajo v kri (endokarditis) ali v izmeček (cistična fibroza).

Vzorci nato mikroskopsko pregledajo (agregati mikrobov), kultivirajo in analizirajo s širokospektralnimi metodami, da bi dokazali bakterije oz. glive. Bakterije, ki jih običajno štejemo za kontaminante, kot so KNS s kože, tudi lahko povzročajo okužbe, povezane z biofilmom, na tujkih, kot so intravenski katetri in vsadki. Modificirana Dukova merila so primer algoritma za diagnostiko infekcijskega endokarditisa,<sup>10</sup> vendar se nanašajo na eno bolezen in en organ, okužbe, povezane z biofilmom, pa so dosti bolj raznovrstne. Zanašanje zgolj na kulturo za identifikacijo patogena pri okužbah, povezanih z biofilmom, ni zadostno diagnostično merilo. Številne raziskave navajajo neujemanje med rezultati kultivacijskih in molekularnih diagnostičnih metod. Mallmann in sod. so z reakcijo z verižno polimerazo (PCR) in fluorescentno hibridizacijo in situ (FISH) potrdili okužbo, povezano z biofilmom, v primerih endokarditisa, kjer so bile klasične mikrobiološke kulture negativne.<sup>24</sup> Diagnostika okužb umetnih sklepov je še en primer, kjer je izvid kulture pogosto lažno negativen. Sonikacija je postopek, pri katerem z uporabo ultrazvočne energije, ki jo usmerijo v raztopino s potopljenim vsadkom, dosežejo odlepljanje biofilma od površine vsadka. S sonikacijo in kultiviranjem sonikata so izboljšali občutljivost kulture s 14 % na 35 %.<sup>25</sup> Trampuž in sod. so s sonikacijo sklepnih protez 404 bolnikov povečali delež pozitivnih izvidov kulture tkivnih vzorcev z 61 % na 79 %.<sup>16</sup> Razlagajo, da se občutljivost kulture poveča, ker sonikacija razbije biofilm in sprostí bakterije, ki bi sicer ostale prilepljene na protezo. Možno je tudi, da sonikacija spremeni fiziologijo sproščenih bakterij (te se spremenijo v planktonski fenotip, ki ga je lažje kultivirati) ter da se v sonikacijski raztopini preostali antibiotik dodatno razredči. S PCR so občutljivost mikrobiološke diagnostike še povečali in ugotovili, da je pri znatnem deležu za omajanje proteze verjetno kriva okužba.<sup>26</sup>

Tkivni biopti, ki omogočajo tudi histološko analizo ali homogenizacijo pred kultiviranjem, nudijo boljši material kot brisi, ki lahko zgrešijo mikrobove, ujete v matriksu ali znotraj tkiva. Z odvzemom več vzorcev ali zaporednimi odvzemi bioptičnih vzorcev lahko zmanjšamo napako vzorčenja. Pri sumu na okužbo, povezano z biofilmom, svetujejo odvzem teh vzorcev:



- 
1. brisi (npr. nosu, žrela, genitalni),
  2. vzorci tekočine (npr. kri, izmeček, izliv v ušesu, gnojni izcedek, sklepna tekočina),
  3. čvrsti vzorci (npr. koščki kosti ali srčne zaklopke) in
  4. vsadki (npr. šivi, katetri, proteze).

Poleg laboratorijskih pogojev kultiviranja vzorcev je v praksi najpogostejši vzrok za negativne kulture vzorcev tekočine, kot so izliv, kri ali sklepni punkt, predhodno jemanje antibiotikov, ki so uničili planktonske bakterije.<sup>1,4</sup> S povečanjem števila vzorcev povečamo možnost, da bomo zajeli povzročitelja. Na žalost nimamo (bioloških) označevalcev za okužbo, povezano z biofilmom. Alginat je označevalec biofilma s *P. aeruginosa*, vendar ga ne izločajo vsi sevi psevdomonasov. Po drugi strani pa alginat v manjši količini izločajo tudi planktonske bakterije, zato okužbe, povezane z biofilmom, ne moremo potrditi zgolj na podlagi diagnoze okužbe s planktonskimi bakterijami. Podobno tudi *S. aureus* in druge bakterije ne izločajo za biofilm specifičnih zunajpolimernih produktov. Vprašanje je, kdaj lahko vzorce, pri katerih so klasične mikrobiološke preiskave negativne, opredelimo za lažno negativne in kdaj so vzorci, pri katerih v kulturi dokažemo povzročitelja, lažno pozitivni in je vnetni proces neinfekcijski.<sup>1,4</sup>

### **Pristopi k zdravljenju okužb, povezanih z biofilmom (okužb vsadka)**

Antibiotiki so omejeno uspešni pri zdravljenju okužb, povezanih z biofilmom. Za uspeh zdravljenja je treba antibiotično zdravljenje pogosto kombinirati s fizično odstranitvijo biofilma. To je večinoma mogoče, kadar je okužba, povezana z biofilmom, vezana na vsadek ali kadar lahko z nekrektomijo odstranimo biofilm, kot je to pri okužbi kronične rane. Kirurško zdravljenje je pomemben del algoritma zdravljenja okužb umetnih sklepov in endokarditisa na umetni zaklopki, pri okužbah ostalih vsadkov pa pomen kirurškega zdravljenja ni tako natančno opredeljen. Odstranitev vsadka tudi ni izvedljiva vedno, kadar bi bilo to za ozdravitev potrebno. Prav tako odstranitev biofilma ni izvedljiva, kadar je biofilm v tkivih, npr. kronično vnetje srednjega ušesa ali vnetje pljuč pri cistični fibrozi. Takrat pride v poštev dolgotrajno supresijsko zdravljenje z antibiotiki, pri čemer nimamo podatkov, kdaj oz. ali lahko to zdravljenje ukinemo, če nam ni uspelo razrešiti osnovnega stanja. Po uspešnosti učinkovanja na bakterije v biofilmu med antibiotiki izstopata predvsem rifampicin za okužbe, ki jih povzročajo po Gramu pozitivne bakterije, in fluorokinoloni za okužbe, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije.<sup>4</sup>

### **Preprečevanje okužb, povezanih z biofilmom**

Raziskovalci iščejo tudi načine, kako bi preprečili okužbe, povezane z biofilmom, oz. okužbe vsadka. Zato preizkušajo vsadke, ki so prevlečeni s protimikrobnimi sredstvi, cepljenje proti biofilmu in zaviralce medceličnega sporazumevanja (angl. *quorum-sensing inhibitors*),<sup>9</sup> vendar si rezultati tovrstnih raziskav nasprotujejo. Za ortopedske vsadke so ugotovili, da z antibiotiki prevlečeni materiali verjetno lahko zmanjšajo pogostost okužb, povezanih z biofilmom. Urinski katetri, prevlečeni s protimikrobno učinkovino, lahko odložijo nastanek okužbe, povezane z biofilmom, vendar je pri trajni katetrizaciji ne preprečijo.<sup>4</sup> Sistemskih antibiotikov ne priporočajo za preprečevanje okužb, povezanih z žilnimi in urinskimi katetri, zelo učinkoviti pa so kot perioperativna profilaksa okužb sklepnih vsadkov.<sup>4</sup>

---

## SKLEP

Biofilm je strukturirana skupina bakterijskih ali redkeje glivnih celic, ki se lahko pojavi na površini kjerkoli v ali na telesu, zlasti pogosto pa na površini umetnih materialov. Praviloma so bakterije biofilma manj dovzetne oz. bolj tolerantne za antibiotike od planktonskih bakterij in bolje kljubujejo prirojenim in pridobljenim obrambnim mehanizmom gostitelja, zato so okužbe, povezane z biofilmom, običajno kronične. Podobno kot ostale infekcijske bolezni tudi okužbe, povezane z biofilmom, odražajo igro med genetskimi programi patogena in gostitelja. Diagnoza okužbe, povezane z biofilmom, je zahtevna. Za uspeh zdravljenja okužbe, povezane z biofilmom na vsadku, je treba anti-biotično zdravljenje pogosto kombinirati s fizično odstranitvijo vsadka.

## LITERATURA

1. Hall-Stoodley L, Stoodley P, Kathju S, Høiby N, Moser C, Costerton JW, et al. Towards diagnostic guidelines for biofilm associated infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012; 65: 127–45.
2. Veloso TR, Chaouch A, Roger T, et al. Use of a human-like low-grade bacteremia model of experimental endocarditis to study the role of *Staphylococcus aureus* adhesins and platelet aggregation in early endocarditis. *Infect Immun.* 2013; 81: 697–703.
3. Lebeaux D, Chauhan A, Rendueles O, Beloin C. From in vitro to in vivo models of bacterial biofilm-related infections. *Pathogens.* 2013; 2: 288–356.
4. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donell G, et al. for the ESCMID Study Group for Biofilms (ESGB) and Consulting External Expert Werner Zimmerli. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: S1–S25.
5. Elek SD, Conen PE. The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man; a study of the problems of wound infection. *Br J Exp Pathol.* 1957; 38: 573–86.
6. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis.* 1982; 46: 487–97.
7. Otto M. *Staphylococcus epidermidis*—the «accidental» pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7: 555–67.
8. Yao Y, Sturdevant DE, Otto M. Genomewide analysis of gene expression in *Staphylococcus epidermidis* biofilms: insights into the pathophysiology of *S. epidermidis* biofilms and the role of phenol-soluble modulins in formation of biofilms. *J Infect Dis.* 2005; 191: 289–98.
9. Jensen PØ, Bjarnsholt T, Phipps R, Rasmussen TB, Calum H, Christoffersen L, et al. Rapid necrotic killing of polymorphonuclear leukocytes is caused by quorum-sensing-controlled production of rhamnolipid by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology.* 2007; 153: 1329–38.
10. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet.* 2015; Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7.
11. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet.* 2010; 375: 846–55.
12. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, et al. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infections. *Int J Artif Organs.* 2012; 35: 923–34.
13. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash K, Vail TP, et al. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94: 794–800.
14. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus bacteremia*. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 647–9.
15. Parsek MR, Singh PK. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annu Rev Microbiol.* 2003; 57: 677–701.
16. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007; 357: 654–63.
17. Mermel LA, Alon M, Craven DE, Flynn P, O'Grady NPO, Raad II, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1–45.
18. Stoodley P, Conti SF, DeMeo PJ, Nistico L, Melton-Kreft R, Johnson S, et al. Characterization of a mixed MRSA/MRSE biofilm in an explanted total ankle arthroplasty. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2011; 62: 66–74.
19. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 881–90.
20. Donlan RM & Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002, 15: 167–93.
21. Lorente L, Villegas J, Martin MM, Jiménez A, Mora ML. Catheter-related infection in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1681–4.
22. Döring G, Høiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2004; 3: 67–91.



- 
23. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, Mainardi J-L, Latremouille C, Maunory C, et al. Whole body [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 836–44.
  24. Mallmann C, Siemoneit S, Schmiedel D, Petrich A, Gescher DM, Halle E, et al. Fluorescence in situ hybridisation to improve the diagnosis of endocarditis: a pilot study. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 16: 767–73.
  25. Nelson CL, McLaren AC, McLaren SG, Johnson JW, Smeltzer MS. Is aseptic loosening truly aseptic? *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 437: 25–30.
  26. Costerton JW, Post JC, Ehrlich GD, Hu FZ, Kreft R, Nistico L, et al. New methods for the detection of orthopedic and other biofilm infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2011; 61: 133–40.

---

# OKUŽBE OSREDNJIH ŽILNIH KATETROV IN STRATEGIJA NIČELNE TOLERANCE

## CENTRAL VENOUS CATHETER INFECTIONS AND ZERO TOLERANCE STRATEGY

Mag. Tomaž Jurca, dr. med

Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja  
Oddelek intenzivne terapije  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana  
tomaz.jurca@kclj.si

**Ključne besede: Osrednji žilni katetri, okužbe, zdravljenje, preprečevanje**

**Keywords: Central venous catheters, infections, treatment, prevention**

### POVZETEK

V prispevku so predstavljene definicije okužb žilnih katetrov, diagnostične možnosti, zdravljenje in najbolj pomembno – preprečevanje, ki je ključno v prizadevanjih, da do okužb žilnih katetrov sploh ne pride.

### ABSTRACT

The paper presents definitions of intravascular catheter infections, diagnostic options, treatment, and most importantly – their prevention.

### UVOD

Osrednji žilni pristop je nujno potreben pri zdravljenju kritično bolnega. Poleg mehanskih zapletov ogroža bolnika nevarnost okužb, ki pa se jim lahko z doslednim upoštevanjem celotnega svežnja navodil v veliki meri izognemo. Narediti moramo vse, da do okužbe ne bi prišlo. Ničelna toleranca pomeni, da ne dopuščamo prekrškov glede upoštevanja asepse. Gre za postopke pri uvajanju, rokovanju in negi osrednjih venskih žilnih katetrov (v nadaljevanju besedila »katetrov«), ki naj bodo tehnično neoporečni. Urgentno vstavljen kateter, pri katerem je prišlo ali bi lahko prišlo do kontaminacije, čim prej zamenjamo.

### DEFINICIJE OKUŽB IN DIAGNOSTIKA

Ločimo izolirano katetrsko kolonizacijo, lokalno okužbo (okužbo vbodnega mesta, tunela ali podkožnega porta) ter sistemsko okužbo – sepsa zaradi žilnega katetra z možnimi zapleti, kot so gnojni tromboflebitis, endokarditis in metastatski abscesi.

Kateter je kontaminiran ali le koloniziran, kadar na agarju poraste manj kot 15 kolonij po povaljanju njegove 5 cm dolge odstranjene konice.

---

Lokalna okužba vstopnega mesta katetra se kaže kot zatrdlina, rdečina ali gnojen izloček, bolnik pa nima sistemskih znakov okužbe.

Sistemska okužba zaradi žilnega katetra je lahko verjetna ali potrjena. Ameriški Center za nadzor in preprečevanje bolezni uporablja za epidemiološki nadzor izraz »okužba krvi, povezana z osrednjim žilnim katetrom« (*central line-associated bloodstream infection* – CLABSI). Gre za okužbo krvi, nepovezano z okužbo od drugod, pri bolniku, ki ima kateter vstavljen vsaj 48 ur.

O potrjeni sepsi zaradi žilnega katetra (*catheter-related bloodstream infection* – CRBSI) govorimo, kadar osamimo istega povzročitelja iz konice odstranjenega katetra in iz hemokulture, odvzete periferno, in bolnik nima drugega jasnega vnetnega žarišča. Kadar katetra ne odstranimo, je možna posredna mikrobiološka diagnostika na podlagi časa do pozitivnosti hemokultur. Hemokultura, odvzeta iz okuženega katetra, postane pozitivna vsaj dve uri prej kakor hemokultura, odvzeta iz periferne vene. Odvzeti moramo 10 ml krvi iz vsake svetline katetra in iz periferne vene. Zadosten volumen krvi je zelo pomemben, ker je od tega odvisen uspeh osamitve (ocena: 3% pozitivnosti/1ml krvi).

Konico katetra pošljemo na kultiviranje le ob sumu na okužbo. Preden kateter odstranimo, kožo razkužimo, da zmanjšamo možnost kontaminacije konice med odstranjevanjem. Pri odstranitvi povsem implantiranega katetra kultiviramo tudi vsebino rezervoarja.

Kadar so vse kulture negativne, lahko na okužbo katetra sklepamo posredno, če bolnik okreva po njegovi odstranitvi.

Pogostost okužb lahko opredelimo kot absolutno vrednost, izraženo v odstotkih (število epizod na 100 katetrov), ali bolje kot relativno vrednost, izraženo v številu epizod na 1000 katetrskih dni (kd).<sup>1</sup>

## EPIDEMIOLOGIJA

Med različnimi žilnimi pristopi je največ okužb ravno pri kratkotrajnih osrednjih venskih katetrih, pri kratkotrajnih dializnih katetrih in pri katetrih, ki jih vstavljamo v pulmonalno arterijo. Najmanj okužb je pri subklavijskem žilnem pristopu, več pri jugularnem in največ pri femoralnem.

Tunelirane katetre uporabljajo za dolgotrajnejši žilni pristop. Zaradi daljšega podkožnega tunela in mešička na začetku tunela je nevarnost okužb teh katetrov manjša. Najmanj izpostavljeni so bolniki s povsem implantiranimi žilnimi katetri, pri katerih dostopamo do podkožnega rezervoarja z iglo skozi kožo (kemoterapija onkoloških bolnikov).

Sepsa zaradi žilnega katetra podaljša hospitalizacijo za 7 do 15 dni; smrtnost je od 12 do 25%. Okužbe, povezane s katetri, predstavljajo 10–20% vseh bolnišničnih okužb in so prisotne pri do 10% bolnikov na oddelkih za intenzivno zdravljenje. Najpogostejši povzročitelji so po Gramu pozitivni mikroorganizmi: koagulazno negativni stafilokoki (KNS–31%) in *Staphylococcus aureus* (20%), ki so del normalne kožne flore, ter *Enterococcus* spp. (9%) in glive *Candida* spp. (9%). Sledijo po Gramu negativne bakterije: *Escherichia coli* (6%), *Klebsiella* spp. (5%), *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. in *Acinetobacter baumannii*.

---

Naraščajoča odpornost bakterij proti antibiotikom je vzrok za večjo smrtnost bolnikov s sepsa zaradi žilnega katetra zaradi neustreznega izkustvenega protimikrobnega zdravljenja.

Določene skupine bolnikov imajo značilno drugačne epidemiološke okoliščine. Pri opečencih iz okuženih katetrov najpogosteje osamimo *P. aeruginosa*. *S. aureus* je najpogostejši povzročitelj pri bolnikih, okuženih s HIV. Enterobakterije najdemo pri onkoloških in hemato-onkoloških bolnikih (translokacija). Bakterije kožne flore, KNS in *S. aureus* so najpogostejši povzročitelji okužb dializnih katetrov.<sup>2</sup>

## PATOGENEZA

Kateter se lahko okuži med uvajanjem. Kateter, ki smo ga uvedli urgentno, čim prej (najpozneje v 48 urah) zamenjamo. Kateter se lahko okuži od zunaj, preko kože. Dolgotrajni katetri se okužijo preko spoja intraluminalno. Bakterije lahko poselijo kateter tudi hematogeno in redko preko kontaminirane infuzijske tekočine. Bakterije tvorijo po pritrditvi na površino katetra biofilm, v globino katerega antibiotik zelo slabo prodira. Zvrha biofilma pa se v krvni obtok sproščajo nove bakterije.

## DEJAVNIKI TVEGANJA

Bolnikovi dejavniki tveganja za sepsa zaradi žilnega katetra so: skrajni starostni obdobji, število in resnost spremljajočih bolezni, podhranjenost, prekinjena kožna integriteta (npr. opekline) in imunska pomanjkljivost, posebej še nevtropenija. Najbolj so ogroženi opečenci in bolniki s koncentracijo nevtrofilcev pod  $1,0 \times 10^9/L$  (hemato-onkološki bolniki, bolniki z aidsom). Dejavniki tveganja je tudi kožna flora, kadar gre za masivno kolonizacijo. Tromboza ob katetru je dejavnik tveganja za okužbo, lahko pa nastane kot posledica okužbe.

Zunanji dejavniki tveganja: Najpomembnejši dejavnik je sam kateter. 90% vseh okužb je povezanih z osrednjimi venskimi katetri. Pomembno je mesto vstavitve, trajanje vstavitve katetra, material katetra, okoliščine vstavljanja (urgentno), nega vboodnega mesta in izkušnost zdravnika.

Če pride do sepsa zaradi žilnega katetra pri bolniku z majhnim tveganjem ali do večjega števila okužb z neobičajno bakterijo, moramo pomisliti na okuženo infuzijsko tekočino, ki se lahko kontaminira kjerkoli od proizvodnje do aplikacije. Iz glukoznih raztopin so osamili enterobakterije, iz raztopin parenteralne prehrane pa glive (*Candida parapsilosis*).<sup>2</sup>

## ZDRAVLJENJE

Pri ukrepanju moramo upoštevati vrsto katetra in metodo vstavljanja, povzročitelja okužbe, morebitno imunsko pomanjkljivost bolnika oz. nevtropenijo, prisotnost valvularne srčne hibe, možnost alternativnega žilnega pristopa, pričakovano trajanje potrebe po katetru, vrsto okužbe (lokalno ali sistemsko) in resnost okužbe. Osnovni vprašanja sta: ali naj kateter odstranimo in kdaj naj uvedemo antibiotik.

---

## Lokalna okužba katetra

Pri bolniku z okuženim vstopnim mestom ali s tromboflebitisom moramo kateter odstraniti. Katetra ne menjamo po žici. Opravimo preiskave za diagnostiko lokalne in izključitev sistemske okužbe: odvzamemo hemokulturo iz periferne vene, bris okuženega vbodnega mesta za kulturo in razmaz po Gramu, nato razkužimo kožo, počakamo, da se razkužilo posuši, potem odstranimo kateter in kultiviramo konico. Če klinično in z negativno hemokulturo izključimo sepsa, septični tromboflebitis in septična žarišča, zadošča 7-dnevno protimikrobno zdravljenje. Bolnik ne potrebuje antibiotika, če ima le flebitis brez gnojnega izločka, nima vročine nad 38°C in nima mrzlice. Pri bolniku z ohranjeno imunostjo sta v primeru povrhnjega flebitisa dovolj dvig uda in obkladki.

Pri tunelskih katetrah se vstopno in izstopno mesto razlikujeta. Pri okužbi le izstopnega mesta tunela zdravimo lokalno, brez odstranitve katetra: pri bolnikih, ki niso septični, še potrebujejo kateter, nimajo alternativnega pristopa in lokalno nimajo gnojnega izločka. Sicer zdravimo s sistemskimi protimikrobnimi zdravili. Če se vnetje ne umiri, kateter odstranimo. Po odstranitvi in v primeru negativnih hemokultur zdravimo okrog 7 dni. Okužba podkožnega tunela (>2cm) zahteva odstranitev katetra in 7 dni protimikrobnega zdravljenja.

Izkustveno zdravimo enako kot pri sistemski okužbi oziroma glede na kolonizacijo bolnika in lokalne epidemiološke podatke. Po prejemu izvidov mikrobioloških preiskav prilagodimo zdravljenje glede na občutljivost povzročitelja.

## Sepsa zaradi žilnega katetra

Pri sistemski okužbi kateter vedno odstranimo. Zdravniki so zadržani pri odstranjevanju kirurško vstavljenih katetrov, razen ko je bolnik septičen ali se v 48 urah ne odzove na zdravljenje. Vedno moramo odstraniti kateter, ko gre za okužbo s *S. aureus* in s po Gramu negativnimi bacili (posebej *Pseudomonas* spp.), polimikrobno okužbo ali okužbo z glivami, nevtropenijo, boleznimi srčnih zaklopk, septični tromboflebitis, endokarditis in metastatske abscese. Pri bolniku, pri katerem katetra nismo odstranili in se odzove na antibiotično zdravljenje, je večja nevarnost ponovitve bakteriemije in možnost metastatskih okužb (KNS 20%, *S. aureus* 60%).

Izkustveno zdravimo intravensko z vankomicinom 1g/12h in cefepimom 2g/12h ali ceftazidimom 2g/8h ali piperacilinom/tazobaktamom 4,5g/8h ali imipenemom 500mg/6h ali meropenemom 1g/8h ± aminoglikozid – glede na izvid razmaza, barvanega po Gramu, kolonizacijo bolnika, imunsko oslabelelost, težo bolezni in epidemiološke razmere na oddelku. Po prejemu izvidov občutljivosti povzročitelja se odločimo za usmerjeno protimikrobno zdravljenje. V primeru alergije na vankomicin ali možnosti okužbe z odpornim enterokokom izberemo daptomicin 6–8mg/kg/24h. V primeru kolonizacije z bakterijami, ki izločajo betalaktamaze širokega spektra, izberemo karbapenem (imipenem, meropenem). Če sumimo na glivno okužbo, uvedemo antimikotik: ob kandidemiji in povsem stabilnem bolniku flukonazol 800mg/dan, sicer pa ehinokandin (kaspofungin, mikafungin ali anidulafungin) – do rezultata občutljivosti. Na kandidemijo zaradi žilnega katetra posumimo pri septičnem bolniku na popolni parenteralni prehrani, pri podaljšanem širokospektralnem antibiotičnem zdravljenju, pri hematološkem bolniku, pri bolniku po presaditvi kostnega mozga ali solidnega organa,

---

pri katetru, vstavljenem femoralno, in pri kolonizaciji več mest s kandido. Večja verjetnost okužbe s kandido je tudi pri intestinalni perforaciji, akutnem nekrotizirajočem pankreatitisu, opeklinah, nevtropeniji, uporabi imunosupresivnih zdravil, HIV/aidsu, sladkorni in ledvični bolezni, posebej pri bolnikih na hemodializi in po uroloških operacijah ob kandiduriji.<sup>3</sup>

Bolniki z ohranjenimi katetri so dobivali poleg sistemskega antibiotika tudi koncentriran antibiotik kot tekočino za zaklepanje katetra. Antibiotik je zaradi biofilma slabo učinkovit. Priporočajo 4-urno 5-dnevno zaklepanje okuženih katetrov s 70-odstotnim etanolom poleg sistemske terapije, če je bolnik stabilen in ne gre za okužbo vstopnega mesta, okužbo s *S. aureus*, z odpornimi po Gramu negativnimi organizmi ali glivami, nosečnost ali dojenje, ko moramo kateter odstraniti. Pred aplikacijo in po aspiraciji etanola kateter izperemo z 0,9-odstotno raztopino NaCl. Antibiotik za sistemsko zdravljenje apliciramo po vseh lumnih okuženega katetra.

Menjave po žici zaradi večje možnosti bakteriemij odsvetujemo.

Nezapleteno bakteriemijo s KNS zdravimo v primeru odstranjenega katetra 5 do 7 dni. Dlje zdravimo pri endokarditisu (4–6 tednov) in osteomielitisu (6–8 tednov), pri bakteriemiji, ki vztraja >48 ur in pri imunsko oslabilih. Če kateter ohranimo, zdravimo z zaklepanjem katetra lokalno z etanolom 5 dni in sistemsko z antibiotikom 10–14 dni.

Katetrsko okužbo z enterokoki zdravimo 7–14 dni. Kateter odstranimo. Ob sumu na endokarditis opravimo transezofagealni ultrazvok srca (TEE).

Pri okužbi netunelskih katetrov s *S. aureus* je bilo po 10–14-dnevem zdravljenju brez odstranitve katetra 24% zapletov in 15% smrtnosti. Zato priporočajo odstranitev katetra in 2–3 tedensko zdravljenje. Krajši čas (vsaj 2 tedna) zdravimo bolnike, ki dobro okrevajo in nimajo več bakteriemije po 3 dneh, imajo majhno tveganje znotrajžilnih okužb, nimajo vstavljenih umetnih materialov in imajo normalen (TEE), ki ni opravljen prej kot po 5–7 dneh bolezni, niso imunsko oslabljeni in nimajo sladkorne bolezni. Endokarditis zdravimo 4–6 tednov. Pri septičnem bolniku lahko dodamo prve 3–5 dni aminoglikozid. Dan 1 je dan prve negativne kontrolne hemokulture.

Usmerjeno zdravljenje sepse zaradi žilnega katetra s po Gramu negativnimi bacili naj poteka glede na antibiogram. Traja naj 7 do 14 dni. Kateter vedno odstranimo.

Pri glivni okužbi kateter odstranimo. Zdravimo še 14 dni od prve negativne hemokulture. Hemokulture jemljemo dnevno od odstranitve katetra in začetka zdravljenja. Opravimo TEE srca. Pri glivnem endokarditisu moramo protiglivično zdravljenje, ki traja vsaj 6 tednov, kombinirati s kirurškim zdravljenjem.

Gnojni tromboflebitis zdravimo 3 do 6 tednov. Če ni kontraindikacij, dodamo antikoagulantno zdravljenje s heparinom. Bolniki z refraktarno bakteriemijo ali neobvladanim žariščem potrebujejo kirurško oskrbo.

Vse bolnike s sepsa zaradi žilnega katetra moramo spremljati še 6 tednov po zdravljenju zaradi možnih relapsov in metastatskih okužb. Hemokulture jemljemo med zdravljenjem in še 1–2 tedna po koncu.<sup>2</sup>

---

## PREPREČEVANJE OKUŽB<sup>3,4</sup>

1. Vsaka bolnišnica mora imeti pisna navodila za uvajanje in nego katetrov.
2. Kateter vstavimo le, ko je potrebno, in ga odstranimo takoj, ko ga ne potrebujemo več. Potrebo preverjamo dnevno. Na viziti je treba poročati, npr: »Danes je kateter vstavljen 6. dan.« Po odstranitvi preverimo, ali je kateter nepoškodovan.
3. Katetre naj uvaja (oziroma uvajanje nadzoruje) in zanje skrbi le izkušeno izobraženo osebje, ki naj vodi dosledno dokumentacijo. Mesečno spremljamo pojavnost seps zaradi žilnih katetrov. Nadzorovati moramo vpliv uporabe vsakega novega proizvoda ali postopka. Zagotoviti moramo zadostno število medicinskih sester, izobraževanje, občasno preverjanje znanja in upoštevanje navodil.
4. Roke razkužujemo pred natikanjem sterilnih rokavic in pred ter po palpaciji vbo-dnega mesta, prevezah in uporabi katetra in infuzijskih sistemov ne glede na upora-bo preiskovalnih rokavic (Priporočila Svetovne zdravstvene organizacije za higieno rok).
5. Kateter uvajamo v prostoru, kjer to lahko opravimo aseptično. Zaradi varnosti bol-nika med posegom monitoriziramo EKG in pulzno oksimetrijo. Razmislimo o upo-rabi ultrazvoka. Po vstavitvi vedno opravimo RTG prsnega koša.
6. Uporabimo kateter z najmanjšim številom lumnov in priključkov, kot ga potrebu-jemo. Za popolno parenteralno prehrano uporabimo svoj lumen. Ne uporabljamo hepariniziranih katetrov. Antibiotično in antiseptično impregnirane katetre pripo-ročajo le v primerih, ko je pojavnost okužb zaradi žilnih katetrov velika kljub upo-števanju vseh ostalih preventivnih ukrepov. Antibiotikov ob uvajanju ali za preven-tivno zaklepanje katetrov ne uporabljamo.
7. Če je mogoče, kateter vstavimo v veno subklavijo, kjer je možnost okužbe najmanj-ša. Zaradi neposrednega vtoka vstavljamo katetre praviloma na bolnikovo desno stran. Jugularnega, posebej pa femoralnega pristopa se izogibamo. Ustrezno glo-bino uvedbe katetra določimo pred posegom in jo zapišemo v bolnikovo dokumen-tacijo.
8. Če ima bolnik dolge lase, mu namestimo zaščitno kapo. Dlake na vbo-dnem mestu odstranimo s strižnikom tik pred posegom (ne brijemo).
9. Nadenemo si zaščitna očala in odložimo telefon.
10. Kateter uvajamo sterilno. Uporabljamo maksimalna zaščitna sredstva:
  - Dosledna uporaba maske čez usta in nos ter kape za izvajalca in asistenta.
  - Po razkuževanju rok si nadenemo sterilen plašč, ki ga zavežemo.
  - Sterilne rokavice namestimo čez manšete rokavov.
  - Za razkuževanje kože uporabljamo 2-odstotni klorheksidinov diglukonat (CHG) v >70-odstotnem etilnem ali izopropilnem etanolu. V primeru alergije na CHG uporabimo 10-odstotni povidon jodid v 70-odstotnem etanolu. Samo etanola ne uporabljamo, ker nima podaljšanega protimikrobnega učinka. Vbo-dno mesto razkužujemo intenzivno z namočenim zložencem – krožno navzven 30 sekund do premera 30 cm, kar ponovimo 3 ×. Razkužilo pustimo, da se posuši (2 minuti). Razkužila ne pivnamo ali brišemo!

- 
- Po razkuževanju vbodnega mesta bolnika po celem telesu pokrijemo z veliko kompreso. Pazimo, da pravilno namestimo izrez.

11. Po vstavitvi vbodno mesto očistimo z razkužilom.

Vbodno mesto prekrijemo z gazo le ob izrazitem mezenju, sicer uporabljamo polprepustni poliuretanski obliž z gelom CHG, ki ga menjamo na 7 dni. Gazo (tudi če je prekrita s poliuretanskim obližem) menjamo na 2 dni. Prevezo prav tako zamenjamo, če je premočena, umazana, odlepljena ali je pod njo tekočina oziroma kri. Prevezo opravimo aseptično. Po potrebi ob tem tudi bolniku namestimo masko. Antibiotičnih mazil za nego vbodnega mesta ne uporabljamo.

12. Vstopno mesto katetra pregledujemo ob vsaki izmeni. Pozorni smo na rdečino, izcedek, občutljivost, otekanje, pritrjenost in lego katetra, pri bolniku pa na morebitne sistemske znake okužbe: vročino, tahikardijo, tahipnejo ali hipotenzijo. Neprozorno pokrit kateter dnevno otipamo zaradi morebitne zatrdline.

13. Ob prebrizgavanju katetra uporabimo vsaj dvakratni volumen lumna (2–3 ml). Prebrizgamo z več pulzi. Uporabimo prednapolnjeno brizgo s premerom bata vsaj 1,5 cm, da ne ustvarimo tlaka, večjega od 1,7 bara (1300 mmHg), ker bi z manjšo brizgo lahko povzročili rupturo katetra ali poškodbo žile. Ob zaklepanju katetra s heparinom volumen lumna ne presežemo. Ob odklapanju brizge s katetra tega zapremo s sponko ali pa med snemanjem brizge apliciramo še 0,5 ml infuzije, da med tem v konico katetra ne vdre kri. Kateter speremo pred in po uvajanju in jemanju krvi.

14. Infuzijske raztopine, ki tečejo kontinuirano, menjamo praviloma na 24 ur, lipidne emulzije na 12 ur, krvni pripravki pa naj bi stekli v 4 urah. Infuzijske sisteme skupaj z brezigelnimi nastavki in priključki menjamo na 4–7 dni, pri lipidnih emulzijah na 24 ur, pri propofolu na 12 ur, po krvnih pripravkih in kemoterapiji pa takoj. Odklopljenega sistema ne hranimo, ampak zavržemo. Ob uvajanju novega katetra vse stare sisteme zavržemo. Pred vsakim priklapljanjem brizge ali infuzijskega sistema nastavek brišemo vsaj 15 sekund z alkoholnim brisom ali alkoholnim brisom z 2-odstotnim CHG in počakamo, da se posuši.

15. Vsi lumni katetra naj bodo zaprti z brezigelnimi nastavki, ki zagotavljajo nevtralni tlak. Nastavki, ki imajo zaklopke za pozitivni ali negativni tlak, so povezani z večjo pojavnostjo katetrskih okužb.

16. Katetrov ne menjamo rutinsko z namenom preprečevanja okužb.

17. Katetrov ne menjamo po žici.

## NAŠI PODATKI<sup>5,6</sup>

Na Oddelku intenzivne terapije Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja uporabljamo za razkuževanje vbodnega mesta pred uvajanjem katetrov in za nego katetrov od leta 1998 2-odstotni CHG v 70-odstotnem etanolu. Do letošnjega leta nam je sterilno raztopino pripravljala bolnišnična lekarna. Velike komprese in CHG obliže za prevezo uporabljamo od leta 2010. V zadnjih letih vedno pogosteje uvajamo katetre neposredno pod ultrazvokom. Pojavnost seps zaradi žilnih katetrov je majhna. Zaradi izjemno velike pojavnosti seps zaradi dializnih žilnih katetrov leta 2010 so nego dializnih katetrov



prevzeli naši oddelčni tehniki. Števila katetrskih dni in seps zaradi žilnih katetrov so prikazana v Tabeli 1.

Vsaka sepsa zaradi žilnega katetra je preveč. Prizadevamo si, da bi imeli sveže mesečne podatke o okužbah, ker bomo le tako lahko pravočasno ukrepali. Prizadevamo si, da bi bila pojavnost seps zaradi žilnih katetrov trajno pod 1, idealno pod 0,5/1000 katetrskih dni.

**Tabela 1. Incidenca katetrskih seps na Oddelku za intenzivno terapijo Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana**

Osrednji žilni katetri													
Leto	1998	1999	2000	2001	2002	2003	05/06	2010	2011	2012	2013	2014	1/2 15
Standard:	2 % CHG v 70 % etanolu							Velike komprese in CHG obliž					
KD		3191	3123	3390	4059	3910	4317		2497	2474	2812	2654	1572
CRBSI		1,2	1,0	0,9	1,2	0,5	1,2		0,8	0,4	0,4	0,8	0,6

Femoralni dializni katetri					
Leto		2011	2012	2013	2014
KD		477	822	642	681
CRBSI		12,6	2,4	0,0	1,4

Legenda:

CHG – klorheksidinov diglukonat; KD – število katetrskih dni; CRBSI – število katetrskih seps/1000 katetrskih dni.

## SKLEP

Katetri so nujni v sodobnem intenzivnem zdravljenju. Z doslednim upoštevanjem svežnja ukrepov moramo storiti vse, da kritično bolnega ne bi dodatno ogrozili s sepsa zaradi žilnega katetra.

## LITERATURA

1. The Joint Commission. Preventing Central Line–Associated Bloodstream Infections: A Global Challenge, a Global Perspective. Oak Brook, IL: Joint Commission Resources, May 2012. Dosegljivo na: <http://www.PreventingCLABSIs.pdf>.
2. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grandy NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009; 49: 1–45.
3. Queensland Government. Percutaneous Central Venous Catheters Guideline 2015. Dosegljivo na: <https://www.health.qld.gov.au/publications/clinical-practice/guidelines-procedures/diseases-infection/governance/icare-pcvc-guideline.pdf>.
4. O'Grandy NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis. 2011; 52: 1–32.
5. Jurca T. Okužbe osrednjih žilnih katetrov. Predavanje v UKCL, Ljubljana, Slovenija 11. 5. 2007.
6. Perme J. Incidenca katetrške seps v EIT UKC Ljubljana. V: Parežnik R, Borovšak Z, Fileković Ribarič S, et al, eds. 24. mednarodni simpozij intenzivne medicine – zbornik. Ljubljana, SZIM; 2015: 92–5.

---

# OKUŽBE LIKVORSKIH OBVODOV

## CEREBROSPINAL SHUNT INFECTIONS

Prof. dr. Matjaž Jereb, dr.med

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

**Ključne besede: likvorski obvod, okužbe, intraventricularno odmerjanje**  
**Key words: cerebrospinal shunt, infections, intraventricular route**

### IZVLEČEK

Likvorski obvodi so namenjeni obvladovanju povečanega znotrajlobanjskega tlaka. Okužbe so pogost zaplet. Ustrezni diagnostični postopki, zdravljenje in preprečevanje okužb so pomembni za pravilno oskrbo bolnikov z okužbami obvodov. Zdravljenje temelji na kliničnih podatkih, biokemičnih laboratorijskih in mikrobioloških izvidih. Začetno izkustveno protimikrobno zdravljenje je širokospektralno. Po osamitvi povzročitelja preidemo na usmerjeno antibiotično zdravljenje. Najboljše rezultate dosežemo z antibiotikom in odstranitvijo okuženega obvoda.

### ABSTRACT

Cerebrospinal shunts are primarily used to manage hydrocephalus. Infections are a common complication. The appropriate diagnostic procedures, treatment, and prevention of infections are important elements to optimize care for patients with cerebrospinal shunt infections. In the setting of shunt infection, objective information from the patient's physical examination and available culture data should be used to guide treatment. Initial systemic antibiotic selection should cover a broad range of pathogens, followed by de-escalation of antibiotics once the microorganism is identified. The best treatment results occur when antibiotics are administered in addition to device removal.

### UVOD

Vstavev likvorskega obvoda (LO) je začasen ali stalen ukrep, namenjen obvladovanju povečanega znotrajlobanjskega tlaka in/ali dajanju nekaterih zdravil. Med stalnimi notranjimi obvodi se najpogosteje odločimo za ventrikuloperitonealni obvod, redkeje pa za ventrikuloatrijski ali ventrikuloplevralni LO.

Okužbe obvodov so eden glavnih in hudih zapletov, ki so lahko vzrok dolgotrajnih kognitivnih sprememb, dodatnih nevroloških okvar in celo smrti bolnika. Okužba obvodnega sistema ob protimikrobnem zdravljenju praviloma zahteva njegovo menjavo. Večjo pojavnost okužb povezujemo z vrsto obvoda, neizkušenostjo operaterja, trajanjem posega, uporabo neuroendoskopa, starostjo bolnika (nedonošenčki), morebitnimi predhodnimi

---

okužbami sistema, majhnim številom medicinskega osebja, ki sodeluje pri operaciji, načinom priprave kože (britje) in velikostjo operativnega polja.

## EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOLOGIJA

Pogostost okužb LO se giblje od 5 do 15 %; z operativnim posegom jih je neposredno povezanih 3 do 14 %.<sup>1,2</sup> Okužb je največ v prvem mesecu po vstavitvi obvoda. Poleg že omenjenih dejavnikov tveganja je z večjo pojavnostjo okužb povezano tudi število revizij. Pri bolnikih po reviziji okuženega obvodnega sistema je teh zapletov od 12 do 20 %. V polovici vseh primerov gre za istega povzročitelja, kar kaže na to, da prvotna okužba ni bila ustrezno zdravljena.

Pri zunanjem ventrikularnem obvodu na večje število okužb vplivajo predhodna znotrajmožganska krvavitev, poškodba lobanje z iztokom likvorja, pogoste manipulacije z drenažnim sistemom in trajanje drenaže.<sup>3</sup> Ramanan in sod. v metaanalizi, v katero je bilo vključenih 35 raziskav, poročajo o 11,4 okužbe na 1000 katetrskih dni, kar pomeni ena okužba zunanjega obvoda na 88 katetrskih dni.<sup>4</sup>

Najpogostejši povzročitelji okužb obvodov so stafilkoki, ki so del kožne mikrobiote. *Staphylococcus epidermidis* dokažemo v 60 do 70 % in *Staphylococcus aureus* v 12 do 25 %. Med gramnegativnimi povzročitelji prevladujejo *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. in *Pseudomonas aeruginosa*. Glivne okužbe so redke, čeprav tudi te v zadnjih letih naraščajo. Pomembni dejavniki tveganja za glivno etiologijo so moten imunski odziv, predhodno širokospektralno antibiotično zdravljenje, zdravljenje z glukokortikoidi, hiperkalorična parenteralna prehrana in uporaba dolgotrajnih znotrajžilnih katetrov. Bakterije, ki najpogosteje povzročajo gnojni meningitis (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* in *Haemophilus influenzae*), dokažemo v manj kot 5 %. Možne so tudi mešane okužbe, pogostejše pri bolnikih z LO, ki se končuje v trebušni votlini.<sup>2,5,6</sup>

## PATOFIZIOLOŠKE OSNOVE

Najpogostejša pot nastanka okužbe LO je neposredna kolonizacija obvoda med kirurškim posegom. Do okužbe lahko pride tudi retrogradno – z okužbo distalnega dela sistema. Vzrok je lahko zaplet v trebušni votlini, kot je perforacija črevesja. Retrogradna pot nastanka okužbe je sicer najpogostejša pri bolnikih z zunanjim ventrikularnim obvodom. Okužba obvoda je lahko posledica neposrednega vdora mikroorganizmov v sistem skozi operativno rano, ki se slabo celi ali dodatno poškoduje zaradi lokalne manipulacije, zaplet vnetja v okolnem tkivu ali odraz neposrednega vnosa bakterij ob punkciji valvule. Pri bolnikih z ventrikuloatrijskim obvodom lahko do okužbe pride tudi hematogeno.<sup>7</sup>

## KLINIČNA SLIKA

Klinična slika okužbe LO je lahko neznačilna in odvisna predvsem od vrste obvoda, virulence povzročitelja in patogeneze okužbe.<sup>8</sup> Najpogosteje so prisotni glavobol, slabost z bruhanjem in motnja zavesti. Vročina ni nujno vedno prisotna. Simptomi in znaki so lahko odraz meningitisa in ventrikulitisa, pogosto pa le motnje v odtoku likvorja zaradi vnetja. Na mestu, kjer se končuje obvod, se lahko pojavi lokalna bolečina. Vnetje znotrajžilnega dela likvorskega obvoda vodi v bakteriemijo in lahko tudi v sekundarni zaplet, kot je bakterijski endokarditis. Okužba obvoda, ki se končuje v plevralnemu prostoru

---

ali prosti trebušni votlini, pa ima za posledico sliko plevritisa ali peritonitisa z akutnim abdomnom.

Okužba rane oziroma mehkih tkiv ob vstavljeni drenaži je pogostejša v primeru zunanjšega likvorskega obvoda. Klinična slika okužbe zunanjšega likvorskega obvoda se pogosto prepleta s primarno nevrološko boleznijo, zaradi katere je bil obvod sploh vstavljen. Vročina kakor tudi povečani laboratorijski kazalniki vnetja so prav tako lahko odraz okužbe na nekem drugem mestu.<sup>2</sup>

## DIAGNOZA

Okužbo LO potrdimo z osamitvijo mikroorganizma iz odstranjenega dela obvoda oziroma iz likvorja, odvzetega iz obvoda (punkcija podkožne zaklopke ali prekatnega katetra zunanjšega obvoda). Likvor, dobljen z lumbalno punkcijo, praviloma ni diagnostičen, saj lumbalni likvorski prostor in možganski prekat zaradi temeljne bolezni navadno nista neposredno povezana. Biokemični pregled likvorja običajno pokaže povečano koncentracijo levkocitov, čeprav je v redkih primerih koncentracija kljub okužbi lahko normalna. Pomemben podatek je tudi koncentracija nevtrofilcev v odvzetem likvorju. Lan s sod. navaja, da ima koncentracija levkocitov več kot  $100 \times 10^9/l$  96-odstotno specifično in 55-odstotno pozitivno napovedno vrednost za diagnozo okužbe LO. Ob tem odstotek nevtrofilcev manj kot deset z 99-odstotno verjetnostjo izključuje okužbo.<sup>9</sup> Zaradi morebitnega nedavnega kirurškega posega in krvavega likvorja pa je ocena vnetja pogosto nezanesljiva, ker je sama operacija lahko vzrok vnetne reakcije in slike kemičnega meningitisa. Če ostajata razmaz likvorja, obarvanega po Gramu, in kultura likvorja negativna, pomislimo na okužbo v primeru porasta koncentracije beljakovin in zmanjšanja koncentracije likvorske glukoze ob nevtrofilni pleocitozi.

Mnenja glede rutinskega pregleda in kulture likvorja so različna. Nekaterih avtorji ocenjujejo, da z nadzornimi kužninami likvorja ne moremo predvideti okužbe oziroma povečamo le verjetnost sekundarne okužbe. V raziskavi Schada in sod. je bila občutljivost nadzorne kužnine likvorja za diagnozo okužbe zunanjšega ventrikularnega obvoda le 18 %, medtem ko je bila specifičnost 99 %.<sup>10</sup>

Nekateri avtorji vseeno priporočajo odvzem nadzornih kužnin likvorja pri bolnikih z velikim tveganjem okužbe zunanjšega obvoda. V to skupino spadajo bolniki po subarahnoidalni ali znotrajmožganski krvavitvi in bolniki po poškodbi lobanje z iztokom likvorja.<sup>11</sup> Kultura likvorja je lahko zaradi kontaminacije tudi lažno pozitivna. Zato je treba vsako osamitev bakterije iz likvorja ocenjevati v luči klinične slike in nekaterih laboratorijskih kazalnikov vnetja. Temeljne preiskave krvi, kot so koncentracija levkocitov v periferni krvi in C-reaktivni protein, imajo majhno specifično vrednost. Uporabnejši laboratorijski kazalnik vnetja je prokalcitonin. Berger s sod. je pri bolnikih z ventrikulitisom ob zunanji ventrikularni drenaži našel značilno večje koncentracije prokalcitonina v primerjavi s kontrolno skupino.<sup>12</sup> Pomembno je tudi, v koliko vzorcih dokažemo bakterije. Če v več vzorcih zapored osamimo mikroorganizme iste vrste, zanesljivo ne gre za kontaminacijo in bolnik potrebuje sistemsko protimikrobno zdravljenje.

Pri bolnikih s sumom na okužbo LO praviloma odvezamemo hemokulture. Delež pozitivnih hemokultur je odvisen od vrste obvoda. Pri ventrikuloatrijskem obvodu je hemokultura pozitivna v več kot 90 %, pri ostalih pa v manj kot 20 %.<sup>2</sup>

---

Če je okužen samo oddaljen del drenažnega obvoda, je diagnoza težka. Eden od prvih znakov okužbe je lahko zaprtje končnega dela drenažnega sistema in nabiranje proste tekočine v trebuhu ali v plevralni votlini, ki jo lahko dokažemo z radiološkimi preiskavami (ultrazvok, računalniška tomografija).

## ZDRAVLJENJE

Učinkovito zdravljenje okužb LO poleg ustreznega antibiotika praviloma zahteva odstranitev okuženega obvoda, prehodno namestitev zunanjskega LO in po sterilizaciji likvorja ponovno vstavev notranjega obvoda. Izbira protimikrobnega zdravila je izkustvena, naravnana na najpogostejše povzročitelje in prilagojena lokalnim epidemiološkim podatkom. Izbiramo med baktericidnimi učinkovinami, ki dobro prehajajo skozi krvno-možgansko pregrado. Do opredelitve povzročitelja je najprimernejše zdravilo vankomicin v kombinaciji s cefepimom, ceftazidimom ali meropenemom. V redkih primerih, ko nam s sistemskim antibiotičnim zdravljenjem ne uspe obvladati okužbe in operativna odstranitev drenaže ni mogoča, lahko protimikrobno zdravilo damo tudi neposredno v možganski prekat (skozi drenažni zbiralnik). Na ta način lahko dajemo vankomicin, teikoplanin, gentamicin, tobramicin, amikacin, kolistin in amfotericin B (Tabela 1). Penicilini in cefalosporini za intratekalno dajanje niso primerni, ker so toksični za možgansko tkivo in povzročajo epileptične napade oziroma epileptični status.

Uspehi konservativnega zdravljenja brez odstranitve okužene drenaže so slabi. Tudi v primerih sočasne menjave okuženega obvoda za novega pogosto prihaja do zapletov in ponovnih okužb. Najučinkovitejši način je, da ob antibiotičnem zdravljenju odstranimo vse dele okuženega notranjega LO, začasno namestimo zunanji obvod in po določenem intervalu ponovno vstavimo stalni notranji obvod.<sup>13</sup> James s sod. poroča, da je bilo antibiotično zdravljenje – ob odstranitvi okuženega LO in prehodni namestitvi zunanjskega obvoda – učinkovito v 95 %. Če je bil nov LO vstavljen takoj po odstranitvi okuženega, je bilo zdravljenje učinkovito v 65 %, v primeru samo protimikrobnega zdravljenja brez odstranitve okuženega obvoda pa v 35 %.<sup>14</sup> Najbrž pa je izid zdravljenja odvisen tudi od povzročitelja. Brown s sod. dokazuje, da je konservativno zdravljenje lahko učinkovito pri okužbah, ki jih povzročajo koagulazno negativni stafilokoki. Konservativno zdravljenje je bilo učinkovito pri 92 % bolnikov z okužbo LO. Vendar so bolniki med sistemskim protimikrobnim zdravljenjem antibiotik sočasno dobivali tudi intraventrikularno.<sup>15</sup> Čas protimikrobnega zdravljenja in ponovna vstavev notranjega LO sta odvisna od povzročitelja okužbe ter izvidov mikrobioloških in biokemičnih preiskav likvorja. V primeru okužbe s koagulazno negativnimi stafilokoki notranji LO vstavimo 7 dni po prvi negativni kulturi likvorja, pri okužbi *S. aureus* 10 dni in pri okužbi z gramnegativnimi bakterijami 14 do 21 dni po prvi negativni kulturi likvorja. Nekateri predlagajo, naj po ukinitvi antibiotika bolnika še nekaj dni klinično opazujemo, preden vstavimo nov LO.<sup>2, 16</sup>

## SKLEP

Z likvorskim obvodom rešujemo problem povečanega znotrajlobanjskega tlaka. Okužbe so eden pogostejših zapletov. Okužen obvod je treba odstraniti, vstaviti začasen zunanji obvod in po sterilizaciji likvorja vstaviti nov obvod. Okužbo zdravimo s sistemskimi protimikrobnimi učinkovinami in le izjemoma dodamo zdravila lokalno v možganske

---

ventrikle. Klinična slika je pogosto neznačilna, laboratorijski kazalniki vnetja so lahko nizki in preiskave likvorja brez prepričljivih vnetnih sprememb. Pomembno je, da pri vsakem bolniku z vstavljenim LO tudi ob neznačilnemu poteku pomislimo na možnost okužbe, opravimo ustrezne preiskave in pravilno ukrepamo.

## LITERATURA

1. Simon TD, Hall M, Riva-Cambrin J, Albert JE, Jeffries HE, Lafleur B. Infection rates following initial cerebrospinal fluid shunt placement across pediatric hospitals in the United States. *J Neurosurg Pediatr.* 2009; 4: 156–65.
2. Tunkel AR, Drake JM. Cerebrospinal Fluid Shunt Infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practise of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. pp. 1231–7.
3. Hagel S, Bruns T, Pletz MW, Engel C, Kalf R, Ewald C. External ventricular drain infections: risk factors and outcome. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014; Epub 2014 Nov 17.
4. Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 3.
5. Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimiouille S, Vincent JL. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *J Neurosurg.* 2005; 103: 468–72.
6. Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst.* 2006; 22: 692–7.
7. Vinchon M, Lemaitre MP, Vallée L, Dhellemmes P. Late shunt infection: incidence, pathogenesis, and therapeutic implications. *Neuropediatrics.* 2002; 33: 169–73.
8. Sharmini Muttaiyah, Stephen Ritchie, Arlo Upton, Sally Roberts. Clinical parameters do not predict infection in patients with external ventricular drains: a retrospective observational study of daily cerebrospinal fluid analysis. *Journal of Medical Microbiology.* 2008; 57: 207–9.
9. Lan CC, Wong TT, Chen SJ, Liang ML, Tang RB. Early diagnosis of ventriculoperitoneal shunt infections and malfunctions in children with hydrocephalus. *J Microbiol Immunol Infect.* 2003; 36: 47–50.
10. Schade RP, Schinkel J, Roelandse FW, Geskus RB, Visser LG, van Dijk JM, et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *Neurosurg.* 2006; 104: 101–8.
11. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurg.* 2002; 51: 170–81.
12. Berger C, Schwarz S, Schaebitz WR, Aschoff A, Schwab S: Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis. *Crit Care Med.* 2002; 30: 1778–81.
13. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battagay M, Trampuz A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 73–82.
14. James HE, Walsh JW, Wilson HD, Connor JD. The management of cerebrospinal fluid shunt infections: a clinical experience. *Acta Neurochir.* 1981; 59: 157–66.
15. Brown EM, Edwards RJ, Pople IK. Conservative management of patients with cerebrospinal fluid shunt infections. *Neurosurgery.* 2006; 58: 657–65.
16. Kestle JRW, Garton HJL, Whitehead WE, Drake JM, Kulkarni AV, Cochrane DD, et al. Management of shunt infections: a multicenter pilot study. *J Neurosurg.* (2 Suppl) 2006; 105: 177–81.
17. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1267– 84.

---

**Tabela 1: Odmerki protimikrobnih zdravil za intraventrikularno odmerjanje<sup>17</sup>**

Antibiotik	Odmerek na 24 h [mg]
Vankomicin	5–20 <sup>a</sup>
Gentamicin	1–8 <sup>b</sup>
Tobramicin	5–20
Amikacin	5–50 <sup>c</sup>
Polimiksin B	5 <sup>d</sup>
Kolistin	10
Teikoplanin	5–40 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> V večini raziskav 10 ali 20mg.

<sup>b</sup> Odmerek za otroke 1–2 mg in za odrasle 4–8 mg.

<sup>c</sup> Običajni odmerek 30 mg.

<sup>d</sup> Odmerek za otroke 2 mg.

<sup>e</sup> Odmerek na 48 do 72 h.

---

# ZDRAVLJENJE ENDOKARDITISA NA UMETNI ZAKLOPKI – ANTIBIOTIK ALI KIRURGIJA?

## TREATMENT OF PROSTHETIC VALVE ENDOCARDITIS – ANTIBIOTICS OR SURGERY?

---

**Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med.**

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana  
tatjana.lejko@kclj.si

**Ključne besede:** umetna zaklopka, endokarditis, zdravljenje z antibiotiki, kirurško zdravljenje

**Key words:** prosthetic valve, endocarditis, antimicrobial treatment, surgery

### IZVLEČEK

Endokarditis na umetni zaklopki je huda bolezen, ki se velikokrat konča s smrtjo bolnika. Delež endokarditisa na umetni zaklopki med vsemi bolniki z endokarditisom je do 20 %. V prispevku obravnavamo predvsem protimikrobno in kirurško zdravljenje endokarditisa na umetni zaklopki. Endokarditis na umetni zaklopki lahko nastane kmalu po zamenjavi zaklopke, z največjim tveganjem v prvih treh mesecih po operaciji, ali pa pozneje, ko je pojavnost okrog 0,4 % letno. Časovni pojav okužbe odraža različne patogenetske mehanizme, ki vplivajo na epidemiologijo, mikrobiologijo, patologijo in klinične simptome in znake bolezni. Prizadetost in uničenje paravalvularnih tkiv sta pri endokarditisu na umetni zaklopki pogosta, zlasti v prvih 12 mesecih po operaciji in, če je prizadeta aortna zaklopka. Če diagnozo postavimo, preden se okužba razširi v okolico zaklopke, je mogoče bolnike uspešno zdraviti samo z antibiotiki. Antibiotično zdravljenje endokarditisa na umetni zaklopki traja vsaj 6 tednov, izkustveno izbrani antibiotiki pa morajo biti dejavni proti pričakovanim povzročiteljem, npr. koagulazno negativnim stafilokokom v zgodnjem pooperativnem obdobju in enterokokom v poznem pooperativnem obdobju. Kirurško zdravljenje je pomemben del zdravljenja endokarditisa na umetni zaklopki. Dokazi, pridobljeni predvsem iz opazovalnih raziskav, kažejo, da imajo največjo korist od operacije bolniki z novonastalim hudim puščanjem zaklopke, prizadetostjo paravalvularnih tkiv, razprtjem šivov na obroču zaklopke in s srčnim puščanjem.

### ABSTRACT

Prosthetic valve endocarditis is a serious infection with potentially fatal consequences. Antimicrobial and possible surgical treatment of prosthetic valve endocarditis will be reviewed here. Infection can arise early after surgery with highest risk during initial three months after surgery or late with incidence of 0,4 % annually. The timing of the



---

infection reflects different pathogenic mechanisms that, in turn, influence the epidemiology, microbiology, pathology, and clinical manifestations of the infection. Paravalvular invasion is common in prosthetic valve endocarditis, especially when infection arises within 12 months of surgery or involves an aortic prosthesis. Among patients who are diagnosed prior to involvement of paravalvular tissue, antibiotic therapy alone may be effective. Cardiac surgery is an important component of therapy for many patients with prosthetic valve endocarditis. Limited evidence suggests that patients with prosthetic valve endocarditis with new severe mitral or aortic regurgitation, paravalvular invasion, prosthetic valve dehiscence, or heart failure are most likely to benefit from surgery.

## UVOD

Zamenjava zaklopk je pogost kirurški poseg. Letno v ZDA in Evropi opravijo več kot 150.000 operacij, število implantiranih zaklopk pa še vedno raste.<sup>1</sup> Okužba umetne zaklopke je sicer redek, vendar hud zaplet s pojavnostjo od 0,3 do 1 % na leto.

Endokarditis na umetni zaklopki predstavlja do 20 % vseh primerov infekcijskega endokarditisa.<sup>2,3</sup> Ločimo zgodnji in pozni pooperativni endokarditis. Za zgodnje pooperativno obdobje štejemo čas do 1 leta po zamenjavi zaklopke. Za okužbe v zgodnjem obdobju velja, da se mikroorganizmi zasejejo na umetni zaklopki med samo operacijo ali hematogeno kmalu po operaciji. Ker obroč zaklopke in šivi niso endotelizirani, pride pri zgodnjem endokarditisu do neposredne poselitve bakterij na proteinskem matriksu, ki prekriva umetni material. Pozneje, ko se strukture endotelizirajo, je patogeneza podobna kot pri nativni zaklopki. Zaradi degenerativnih sprememb, ki nastanejo sčasoma na lističih bioloških zaklopk, so te po 18 mesecih bolj podvržene nastanku endokarditisa kot mehanične zaklopke.<sup>4</sup>

Kumulativno tveganje nastanka endokarditisa na umetni zaklopki narašča s časovno oddaljenostjo od operativnega posega (po 1 letu znaša 3 %, po 5 letih pa 5,7 %), večje tveganje je značilno tudi za bolnike, ki so jim zamenjali več kot eno zaklopko. Dodatni dejavniki nastanka okužbe pa so še starost, moški spol, spremljajoče bolezni, trajanje zunajtelesnega krvnega obtoka med samim operativnim posegom, globoke okužbe operativne rane, podaljšano umetno predihavanje, čezmerno uživanje alkohola, že predhodno preboleli endokarditis in srčno popuščanje.<sup>5,6</sup>

## POVZROČITELJI, KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA INFEKCIJSKEGA ENDOKARDITISA NA UMETNI ZAKLOPKI

Vrsta povzročitelja je odvisna od časa po operativnem posegu. Pri zgodnjih okužbah so najpogostejši povzročitelji koagulazno negativni stafilokoki, predvsem *Staphylococcus epidermidis*.<sup>7</sup> Uvedba ehokardiografskih meril kot vrste kliničnih meril za diagnozo endokarditisa je omogočila boljši pregled nad pogostnostjo pojavljanja zgodnjega endokarditisa pri bolnikih z umetno zaklopko in bakteriemijo. Endokarditis je pogostejši pri bolnikih z umetno zaklopko in grampozitivno bakteriemijo, kar po novejših podatkih velja – poleg stafilokokov – še za enterokoke. Bolniki brez dokazanega endokarditisa imajo v zgodnjem pooperativnem obdobju po navadi bakteriemijo, ki jo največkrat povzročijo gramnegativni bacili. Ti bolniki nimajo na novo nastalega šuma in imajo po navadi jasen vzrok bakteriemije. Z razvojem ehokardiografije pa je postalo jasno, da so tudi

---

gramnegativni bacili lahko povzročitelji zgodnjega endokarditisa na umetni zaklopki. Prav tako so med povzročitelji zgodnjega endokarditisa korinebakterije in glive (90 % glivnih okužb povzročata kandida). Fungemija in bakteriemija v zgodnjem pooperativnem obdobju pomenita veliko tveganje nastanka endokarditisa. Endokarditis se lahko pojavi pri 31 % bolnikov z bakteriemijo, ki jo povzročata *S. epidermidis*, pri 17 % bolnikov z bakteriemijo, ki jo povzročata *Staphylococcus aureus*, in pri 10 % bolnikov z gramnegativno bakteriemijo.<sup>8</sup> Tveganje nastanka endokarditisa *Candida spp.* je prav tako veliko pri bolnikih s kandidemijo, bolezen pa se lahko pokaže šele čez več mesecev.<sup>9</sup> Ko se umetna zaklopka epitelizira, se spremeni struktura povzročiteljev, ki postane podobna tisti na nativni zaklopki. Najpogostejši povzročitelji so *S. aureus*, zeleneči streptokoki, enterokoki in bakterije, ki jih skupaj imenujemo z akronimom HACEK (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*).

Klinična slika je pogosto neznačilna. Poglavitni simptom je vročina, ki jo v primerih zelo virulentnega povzročitelja lahko spremljajo simptomi in znaki sepse in akutnega srčnega popuščanja ter sistemske embolije. Če je povzročitelj manj invazivna bakterija, imajo bolniki nižjo vročino, se slabo počutijo in nimajo sistemskih embolij. Pogosto ugotovimo nove regurgitacijske šume, motnje prevajanja in zastojno srčno popuščanje. Okužba pri zgodnjem endokarditisu prizadene sprva obroč, s katerim je zaklopka všita, nato pa se razširi v sosednja tkiva; lahko nastanejo abscesi. Dehiscenca (razprtje šivov) zaklopke se ehokardiografsko vidi kot paravalvularno puščanje (*leak*). Pri bioloških zaklopkah so prizadeti tudi lističi.

Dejanske pogostnosti zapletov endokarditisa na umetni zaklopki ni mogoče natančno določiti, saj je precej odvisna od tega, kje se bolniki zdravijo. Večja je v terciarnih ustanovah, vendar zaradi zdravljenja hujših bolnikov. Med najpogostejše zaplete prištevamo zastojno srčno popuščanje, paravalvularne abscese in embolije. Paravalvularni abscesi so najpogostejši ob mehaničnih zaklopkah in pri zgodnjem pooperativnem endokarditisu. Prisotni so lahko tudi pri do 70 % bolnikov z endokarditisom na umetni aortni zaklopki in pri 20 % bolnikov z endokarditisom na umetni mitralni zaklopki.<sup>10, 11</sup>

Poglavitna slikovna diagnostika za dokaz ali izključitev endokarditisa je ehokardiografija. Prednost pred transtorakalno ehokardiografijo (TTE) ima transezofagealna ehokardiografija (TEE), in sicer zaradi pojava reverberacij (odmevov), ki jih vidimo na TTE pri bolnikih z umetnimi zaklopkami. Občutljivost TEE za diagnozo je 82 %, specifičnost metode 96 %. Negativen izvid pa ne izključuje endokarditisa, zato je treba ob močnem kliničnem sumu preiskavo ponoviti.<sup>11</sup> Ehokardiografija ni samo temeljna diagnostična metoda pri obravnavanju bolnikov z endokarditisom, ampak tudi sredstvo za spremljanje bolezni, ki pomaga pri odločitvi o urgentnem kirurškem posegu. Ehokardiografske spremembe, ki kažejo na morebitno potrebo po nujni operaciji pri bolnikih z endokarditisom umetne zaklopke, so:

- vztrajanje vegetacije po sistemski emboliji;
- povečanje vegetacije kljub ustreznemu antibiotičnemu zdravljenju;
- akutno nastalo puščanje aortne ali mitralne zaklopke z znaki srčnega popuščanja;
- širjenje okužbe v okolico zaklopke (paravalvularno);
- razprtje šivov umetne zaklopke, rupture ali fistule;
- velik absces ali širjenje abscesa kljub ustreznemu antibiotičnemu zdravljenju.

---

## ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE ENDOKARDITISA NA UMETNI ZAKLOPKI

Antibiotično zdravljenje je uspešno pri bolnikih z endokarditisom na umetni zaklopki, ki nimajo znakov srčnega popuščanja, pomembne disfunkcije zaklopke ali paravalvularnega širjenja oziroma pri katerih so povzročitelji manj invazivni patogeni mikroorganizmi. Za te bolnike je značilno, da se okužba pojavi pozneje (več kot eno leto po operaciji), povzročitelji pa so zeleneči streptokoki, enterokoki ali bakterije iz skupine HACEK.

Za uspešno zdravljenje endokarditisa so potrebne odstranitev mikrobov iz vnetega tkiva s protimikrobnimi zdravili, kirurška odstranitev okuženega materiala in drenaža abscesov. Obrambni sistem gostitelja ima le majhno vlogo. Praviloma uporabljamo baktericidne antibiotike. Aminoglikozidni antibiotiki izkazujejo sinergizem z antibiotiki, ki delujejo na sintezo celične stene (betalaktami in glikopeptidi). Z uporabo kombinacije skrajšamo čas zdravljenja (npr. na 14 dni pri kombinaciji penicilina in aminoglikozida za nezapletene primere streptokoknega endokarditisa na nativni zaklopki) in pridobimo baktericidno delovanje proti problematičnim mikroorganizmom (npr. enterokokom). Največja težava pri odstranjevanju bakterij je pojav bakterijske tolerance za antibiotike. To pomeni, da sicer občutljivi mikroorganizmi uidejo mehanizmom ubijanja in po prekinitvi antibiotičnega zdravljenja ponovno začnejo rasti. Počasi rastoči in speči mikroorganizmi, ki povzročajo endokarditis (prisotni v vegetacijah in biofilmih), kažejo fenotipsko toleranco, zato je upravičeno dolgotrajno zdravljenje (vsaj 6 tednov) za sterilizacijo zaklopk. Nekateri mikroorganizmi imajo mutacije, ki jim omogočajo toleranco tako v aktivni kot v stacionarni fazi, zato so antibiotične kombinacije bolj primerne.

Zdravljenje endokarditisa na umetni zaklopki naj traja vsaj 6 tednov, izbira antibiotikov pa je podobna kot pri endokarditisu na naravni zaklopki. Izjema je rifampicin, ki ga predpišemo v primeru stafilokoknega endokarditisa. Rifampicin uvedemo šele po 3–5 dneh antibiotičnega zdravljenja, ko bakteriemije ni več, da se izognemo možnemu antagonističnemu učinku kombinacije protimikrobnih zdravil na planktonske bakterije.<sup>12</sup> Pri izbiri antibiotika upoštevamo epidemiološke okoliščine, že znane mikrobiološke izvide in potek bolezni. Pri hitro potekajočem endokarditisu v zgodnjem pooperativnem obdobju upoštevamo možnost okužbe z bakterijo *S. aureus*, odporno proti meticilinu MRSA, ali pa okužbe z gramnegativnimi bacili. Trajanje zdravljenja določimo od prvega dne učinkovite terapije, npr. od datuma prve negativne hemokulture. Po evropskih priporočilih naj bi zdravljenje po operaciji nadaljevali enako dolgo, kot če bi šlo za endokarditis na naravni zaklopki. S tem se ne strinjajo avtorji ameriških priporočil, ki predlagajo vsaj 6-tedensko zdravljenje, pri čemer upoštevajo tudi zdravljenje pred operacijo.<sup>10, 11</sup> Če je bolnik operiran, odstranjena zaklopka pa še mikrobiološko pozitivna, štejemo to za prvi dan zdravljenja. Priporočene kombinacije za izkustveno zdravljenje endokarditisa na umetni zaklopki so prikazane v Tabeli 1.

**Tabela 1. Priporočeno začetno izkustveno zdravljenje endokarditisa pri akutnih, resno bolnih (pred identifikacijo povzročitelja), povzeto po priporočilih Evropskega združenja za kardiologijo.<sup>11</sup>**

Antibiotik	Odmerek	Opomba
Endokarditis na nativni zaklopki ali pozni endokarditis na umetni zaklopki (≥ 12 mesecev)		
Ampicilin +	12 g/dan iv., razdeljeno na 4 do 6 odmerkov	Če hemokulture ostanejo negativne, razmisli o drugih možnih povzročiteljih, posvetuj se z infektologom. Razmisliti je treba o razširitvi protimikrobnega spektra (dodatek fluorokinolonov, doksiciklina).
Flukloksacilin +	12 g/dan iv., razdeljeno na 4 do 6 odmerkov	
Gentamicin <sup>a</sup>	3 mg/kg/dan iv. v enkratnem odmerku	
Vankomicin <sup>b</sup> +	30–60 mg/kg/dan iv., razdeljeno na 2 do 3 odmerke	
Gentamicin <sup>a</sup>	3 mg/kg/dan iv. v enkratnem odmerku	
Zgodnji pooperativni endokarditis na umetni zaklopki, nozokomialni endokarditis ali endokarditis, povezan z zdravstveno oskrbo		
Vankomicin <sup>b</sup> +	30–60 mg/kg/dan iv., razdeljeno na 2 do 3 odmerke	Rifampicin je priporočen le za endokarditis na umetni zaklopki. Z zdravljenjem začnemo 3–5 dni po uvedbi vankomicina in gentamicina. Če je prevalenca okužbe z bakterijo MRSA > 5 %, nekateri priporočajo kombinacijo vankomicina in flukloksacilina do dokončne identifikacije bakterije <i>S. aureus</i> .
Gentamicin <sup>a</sup> +	3 mg/kg/dan iv. v enkratnem odmerku	
Rifampicin	900–1200 mg iv. ali po., razdeljeno na 2 ali 3 odmerke	

<sup>a</sup>Nadzorovati je treba nivoje gentamicina: pred naslednjo aplikacijo mora biti nivo od 1 do 4 μmol/L.

<sup>b</sup>Nadzorovati je treba nivoje vankomicina: nivo mora biti v območju od 10 do 14 μmol/L.

## INDIKACIJE ZA KIRURŠKO ZDRAVLJENJE ENDOKARDITISA

Kirurško zdravljenje endokarditisa med boleznijo, ko antibiotično zdravljenje še ni končano, je v zadnjih letih postalo vse bolj pogosto. V nekaterih primerih je to temelj za zdravljenje tovrstnih bolnikov. Čeprav vstavimo pri bolnikih z endokarditisom umeten material na mestu, kjer je okužba še aktivna, kažejo rezultati raziskav boljše preživetje operiranih bolnikov.

Odločitev o operativnem zdravljenju pri posameznem bolniku mora biti skupen sklep zdravnika, ki bolnika zdravi, in kardiološkega kirurga. V centrih z izkušnjami je danes operiranih do 50 % bolnikov z endokarditisom na umetni zaklopki. Posebej pomembna je operacija pri bolnikih, pri katerih je že prišlo do prizadetosti tkiva ob zaklopki. Operativni poseg je nujen v vsaj 30 % primerov aktivnega endokarditisa in v 20–40 % po končanem antibiotičnem zdravljenju. Starost bolnika sama po sebi ni kontraindikacija za operativni poseg. Indikacija za poseg mora temeljiti na natančni klinični oceni bolnika, mikrobioloških izvidih in ehokardiografskem izvidu.<sup>10, 11</sup>

Analiza 367 bolnikov z endokarditisom na umetni zaklopki je pokazala, da sta bila nevarnostna dejavnika slabega poteka bolezni embolija v osrednjem živčevju in okužba s *S. aureus*. Pri teh bolnikih je bilo preživetje boljše, če so bili zdravljeni kirurško.<sup>13</sup> V študiji,

---

vključujoči 51 operiranih bolnikov z endokarditisom na umetni in nativni zaklopki, ki so jih primerjali z neoperiranimi bolniki, so ugotovili, da so bili operirani bolniki mlajši, imeli so hužje srčno popuščanje in ugotovljen intrakardialni absces. Prisotnost kliničnih simptomov in znakov endokarditisa in okužba s *S. aureus* nista vplivala na odločitev o operaciji. Avtorji so ugotovili, da je bila zgodnja operacija poglavitni dejavnik boljšega preživetja in da se je ta vpliv pokazal že zgodaj v poteku zdravljenja.<sup>14</sup>

Na odločitev o operativnem posegu vpliva več dejavnikov:

a) Stopnja in hitrost nastajanja srčnega popuščanja. Zastojno srčno popuščanje je najpomembnejša indikacija za urgentni operativni poseg. Pomembno je, da bolnika operiramo, preden srčno popuščanje postane nepovratno. Operacijska smrtnost je premo sorazmerna s hemodinamsko nestabilnostjo.<sup>13</sup>

b) Če ima bolnik po 5 do 7 dneh ustreznega antibiotičnega zdravljenja še vedno vročino in pozitivne hemokulture, to pomeni, da okužbe nismo obvladali, kar je povezano z večjo smrtnostjo. Posebna indikacija za operacijo so okužbe z odpornimi mikroorganizmi ali okužbe z mikroorganizmi, proti katerim je antibiotično zdravljenje manj učinkovito (*Pseudomonas* spp., MRSA, proti vankomicinu odporni enterokoki, glive ipd.). Mnenja glede tovrstne indikacije so še različna. V dosedanjih smernicah je bila okužba umetne zaklopke z bakterijo *S. aureus* indikacija za nujen kirurški poseg, vendar kaže, da je mogoče določene bolnike iz te skupine zdraviti konservativno. To so bolniki, mlajši od 50 let, v razredu III ASA (*American Society of Anesthesia*), brez zapletov na srcu in v osrednjem živčevju ter brez sistemskih embolij.<sup>15</sup> Analiza bolnikov z endokarditisom umetne zaklopke, ki ga povzroča *S. aureus*, iz mednarodne baze bolnikov ICE (*International Collaboration on Endocarditis*) je pokazala, da zgodnje kirurško zdravljenje ni zmanjšalo smrtnosti po enem letu. Sklep raziskave je bil, da moramo pri odločanju o zgodnji operaciji upoštevati vse posebnosti bolnika in ne le povzročitelja.<sup>16</sup>

Predvsem okužba z glivami danes velja skoraj za absolutno indikacijo za kirurški poseg.<sup>17</sup>

c) Ponavljajoči se embolizmi so lahko indikacija za operativni poseg. Verjetnost ponovnih embolij je večja, če je vegetacija zelo mobilna, večja kot 1 cm oziroma če se povečuje kljub ustreznemu antibiotičnemu zdravljenju. Zanesljivih podatkov o pomenu velikosti vegetacij pri bolnikih z endokarditisom na umetni zaklopki nimamo. Število emboličnih dogodkov se zmanjšuje, čim dlje traja učinkovito antibiotično zdravljenje.<sup>18</sup> Pri odločanju o kirurškem posegu moramo zato upoštevati še druge značilnosti bolnika, saj nimamo dokazov, da kirurški poseg prepreči embolične zaplete pri bolnikih z endokarditisom umetne zaklopke.

d) Okužba velja za lokalno obvladano, če je omejena na zaklopke in kadar se ne širi v lokalne strukture. Zlasti nastanki šantov (zaradi rupture anevrizme sinusa Valsalve ali perforacije interventrikularnega pretina) lahko stabilnega bolnika hitro privedejo do srčnega popuščanja, ki se ne odzove na medikamentno zdravljenje. Pri kirurškem zdravljenju teh bolnikov so uspešni tudi kompleksni kirurški posegi.<sup>19</sup> Ti bolniki največ pridobijo z operacijo, zato odlaganje posega na poznejši čas ni smiselno. Med najbolj urgentnimi indikacijami za operativni poseg je dehiscenca šivov umetne zaklopke s srčnim popuščanjem in puščanjem zaklopk, ker lahko hitro pride do nestabilnosti in hipermo-

---

bilnosti proteze. Če je dehiscenca majhna, je pri odločitvi treba upoštevati tudi tveganje samega posega.

e) Relaps endokarditisa na umetni zaklopki po ustreznem antibiotičnem zdravljenju po navadi pomeni prisotnost neprepoznane paravalvularne prizadetosti, zato sta potrebni skrbna reevalvacija bolnika in ocena potrebnosti kirurškega posega.<sup>7</sup>

Leta 2015 je Ameriško združenje za kardiologijo (AHA; angl. *American Heart Association*) izdalo posodobljena priporočila za zdravljenje infekcijskega endokarditisa.<sup>10</sup> Podobna priporočila je isto leto izdalo tudi Evropsko združenje za kardiologijo (ESC; angl. *European Society for Cardiology*).<sup>11</sup>

Zgodnji operativni poseg (med antibiotičnim zdravljenjem) je priporočen za bolnike z endokarditisom na umetni zaklopki in z enim od teh znakov oz. zapletov:

- simptomi ali znaki srčnega popuščanja, ki so posledica dehiscence zaklopke, znotrajsrčne fistule in hudo motene funkcije umetne zaklopke;
- atrioventrikularni blok, absces ob obroču ali na aorti, fistula ali psevdooanevrizma;
- povzročitelji so glive;
- vztrajajoča bakteriemija (več kot 5 do 7 dni) kljub ustreznemu antibiotičnemu zdravljenju in ob izključitvi drugih možnih vzrokov bakteriemije.

Odločitev glede operacije je individualna; treba je oceniti tveganja in koristi za posameznika z:

- endokarditisom na umetni zaklopki, ki ima ponavljajoče se embolije;
- ponavljajočim se endokarditisom;
- vegetacijami, večjimi kot 10 mm.

Vtis je, da so morda indikacije za kirurško zdravljenje endokarditisa proti koncu antibiotičnega zdravljenja vse bolj omejene in da je ocena, katerim bolnikom bo poseg najbolj koristil, bistveno bolj zapletena. Zavedati se moramo, da temeljijo priporočila za kirurško zdravljenje endokarditisa predvsem na opazovalnih raziskavah, katerih največja pomanjkljivost je v nepristranski izbiri bolnikov. Nekaterih bolnikov, ki morda imajo indikacijo za kirurški poseg, namreč zaradi prevelikega tveganja posega ne operirajo. Za te bolnike je značilna večja smrtnost, zdravljeni pa so le medikamentno, čeprav bi potrebovali operativno zdravljenje. V največji objavljeni analizi bolnikov z endokarditisom na umetni zaklopki je bilo operiranih 48 % (490) bolnikov. Zgodnji kirurški poseg je bil povezan z manjšo smrtnostjo tako v času hospitalizacije kot po enem letu. Vendar pa se je ta učinek izgubil, ko so upoštevali verjetnost, da bo nekdo operiran, in časovnico kirurškega zdravljenja (operirani so bili tisti, ki so preživeli zgodnje obdobje, ko so bili zdravljeni le medikamentno). Najpomembnejši nevarnostni dejavnik smrti je bil srčno popuščanje.<sup>20</sup> Rezultati te in nekaterih drugih raziskav kažejo, da z operacijo največ pridobijo bolniki z novonastalim in/ali hudim puščanjem zaklopk, širjenjem procesa v okolico zaklopke, razprtjem šivov na obroču zaklopke ali s srčnim popuščanjem.<sup>21</sup>

Probleme, s katerimi se srečujemo pri odločitvi za zgodnje kirurško zdravljenje, jasno nakazuje raziskava Hilla in sod.: smrtnost je bila največja v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni konservativno, čeprav so imeli jasno indikacijo za kirurški poseg (75 %). Najboljše preživetje pa so imeli bolniki, ki so bili namenoma zdravljeni le konservativno,



---

ker niso imeli jasne indikacije za operativni poseg (smrtnost 4 %).<sup>21</sup> Kakor kažejo rezultati te raziskave, je mogoče konservativno zdraviti tudi bolnike z nezapletenim stafilokoknim endokarditisom umetne zaklopke, bolniki z zapletenim potekom bolezni pa morajo biti operirani čim prej.

Zapleti po operaciji endokarditisa na umetni zaklopki odražajo tveganje, ki ga pomeni ponovna srčna operacija pri bolniku z okužbo in prizadetostjo paravalvularnih tkiv. Med glavnimi zapleti so motnje strjevanja krvi, krvavitve, tamponada, akutna odpoved ledvic, popolni atrioventrikularni blok, dihalna odpoved, kap, sepsa, relaps endokarditisa in disfunkcija umetne zaklopke.<sup>11</sup> V rokah izkušenih kardiovaskularnih kirurgov je operacijska smrtnost v najbolj zapletenih primerih od 10 do 30 %; vsi ti bolniki bi brez operacije umrli.<sup>22</sup> Petletno preživetje po operaciji zaradi endokarditisa umetne zaklopke je od 54 do 82 %.<sup>10, 11, 23</sup>

Pogosto se postavlja vprašanje predoperativne srčne katetrizacije. Ker gre za septične bolnike, pogosto z vegetacijami na aortni zaklopki, in za bolnike, ki imajo pogosto okvarjeno delovanje ledvic (npr. zaradi samega endokarditisa ali zaradi nefrotoksičnosti protimikrobnih učinkovin), je srčna katetrizacija poseg, ki lahko bolnikovo stanje še poslabša. Glede na točnost ehokardiografije za lokalizacijo srčnih zapletov uporabljamo srčno katetrizacijo le pri bolnikih z znaki ishemične bolezni srca, pri sumu na embolijo v koronarnih arterijah in pri bolnikih z dejavniki tveganja ateroskleroze. CT-angiografija nam je lahko v pomoč pri opredelitvi lezij ob zaklopki in oceni koronarnih arterij. Če je le mogoče, moramo pred operacijo sanirati morebitno primarno žarišče okužb in izprazniti morebitne spremljajoče abscese v trebuhu.

## SKLEP

Endokarditis umetne zaklopke pomeni pomemben delež vseh endokarditsov. Najpogostejši povzročitelji bolezni v zgodnjem obdobju so koagulazno negativni stafilokoki, pozneje pa *S. aureus*. Na potek in izid bolezni pomembno vpliva tudi, če je endokarditis posledica okužbe, povezane z zdravstveno oskrbo. Smrtnost je kljub zgodnji diagnozi in zgodnjemu protimikrobnemu in kirurškemu zdravljenju še vedno velika, na prognozo pa pomembno vplivajo različni zapleti bolezni (npr. embolije, ledvična odpoved, motnje ritma, puščanje zaklopk, srčno popuščanje itn.). Čeprav naj bi bolnike z zgodnjim pooperativnim endokarditisom v glavnem zdravili kirurško, je tudi te bolnike mogoče ozdraviti le z antibiotiki, če se okužba ni razširila v paravalvularno tkivo in če ni prišlo do hujšega srčnega popuščanja. Pri odločitvah glede zdravljenja tovrstnih bolnikov morajo sodelovati številni specialisti (infektolog, kardiolog, kirurg in mikrobiolog).

## LITERATURA

1. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007; 297 (12): 1354–61.
2. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briçon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002; 288 (1): 75–81.
3. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest*. 2007; 132 (3): 1025–35.
4. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, et al. Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *Circulation*. 2013; 127 (16): 1647–55.
5. Lejko Zupanc T, Geršak B, Gabrijelčič T, Breclj A, Sok M, Planinc Strunjaš N. Kirurške okužbe srca in prsnega koša. V: Beović B, Strle F, Čizman M, eds. Infektološki simpozij 2007; Ljubljana, Slovenija. Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika

---

za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta; 2007: 143–60.

6. Fariñas CM, Pérez-Vázquez A, Fariñas-Álvarez C, García-Palomo DJ, Bernal JM, Revuelta JM, González-Macias J. Risk factors of prosthetic valve endocarditis: A case-control study. *Ann Thorac Surg*, 2006; 81 (4): 1284–90.
7. Karchmer AW, Longworth DL. Infection of intracardiac devices. *Cardiol Clin*, 2003; 21 (2): 253–71.
8. Fang G, Keys TF, Gentry LO, Harris AA, Rivera N, Getz K, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia: a prospective, multicenter study. *Ann Intern Med*, 1993; 119 (7): 560–7.
9. Nasser RM, Melgar GR, Longworth DL, Gordon SM. Incidence and risk of developing fungal prosthetic valve endocarditis after nosocomial candidemia. *Am J Med*, 1997; 103 (1): 25–32.
10. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 2015; 132 (15): 1435–86.
11. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015; 36 (44): 3075–128.
12. Miro JM, Garcia-de-la-Maria C, Armero Y, Soy D, Moreno A, del Rio A, et al. Addition of gentamicin or rifampin does not enhance the effectiveness of daptomycin in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53 (10): 4172–7.
13. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Arbutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, et al. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: propensity analysis of a multicenter international cohort. *Am Heart J*. 2005; 150 (5): 1086–91.
14. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: A propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 (3): 364–72.
15. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis. *Am J Med*. 2006 Feb; 119 (2): 147–54.
16. Chirouze C, Alla F, Fowler VG Jr, Sexton DJ, Corey GR, Chu VH, et al. Impact of early valve surgery on outcome of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis: analysis in the International Collaboration of Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015; 60 (5): 741–9.
17. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, Fowler VG, Cprey RG, Li JS, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. *J Infect*. 2005; 51 (3): 230–47.
18. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med*. 1991; 114 (8): 635–40.
19. Jault F, Gandjbakhch I, Chastre JC, Lefevre JP, Bors V, Gibert C, et al. Prosthetic valve endocarditis with ring abscesses. Surgical management and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993; 105 (6): 1106–13.
20. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med*. 2013; 173 (16): 1495–504.
21. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahimi A, Amazouz M, Remadi JP, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart*. 2005; 91 (7): 954–9.
22. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2008; 101 (8): 1174 – 8.
23. Edlin P, Westling K, Sartipy U. Long-term survival after operations for native and prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2013; 95 (5): 1551–6.
24. Tanis W, Scholtens A, Habets J, van den Brink RB, van Herwerden LA, Chamuleau SA, Budde RP. CT angiography and <sup>18</sup>F-FDG-PET fusion imaging for prosthetic heart valve endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6 (9): 1008–13.



---

# OROTRAHEALNI TUBUS KOT DEJAVNIK TVEGANJA ZA OKUŽBE SPODNJIH DIHAL

## *OROTRACHEAL TUBE AS A RISK FACTOR FOR LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION*

Prim. asist. dr. Igor Muzlovič, dr. med.

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

**Ključne besede:** pljučnica pri mehanskem predihavanju, intubacija, preprečevanje okužb, subglotisna drenaža, kontrola tlaka v mešičku.

**Key words:** ventilator-associated pneumonia, intubation, infection control, subglottic drainage, cuff controller.

### IZVLEČEK

Poliuretanski mešiček in konusna oblika mešička zmanjšata možnost mikroaspiracije. Zaenkrat je še premalo podatkov o tem, ali material in oblika mešička vplivata na zmanjšanje pojava pljučnice pri mehanskem predihavanju. Rezultati številnih raziskav in pregledi literature potrjujejo, da subglotisna drenaža zmanjša možnost pojava pljučnice pri mehanskem predihavanju. Pomemben vpliv ima tudi stalna kontrola tlaka v mešičku. K zmanjšanju možnosti mikroaspiracije pripomore še minimalen pritisk na koncu izdih (5 mmHG). Na oddelku za intenzivno zdravljenje Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKCL poteka raziskava o vplivu dejavnikov tveganja za pljučnico pri mehanskem predihavanju. Predhodni rezultati kažejo, da skupek ukrepov (poliuretanski mešiček, konusna oblika mešička, neprekinjena drenaža jezera nad mešičkom in neprekinjeno merjenje tlaka v mešičku) učinkovito zmanjša pojav pljučnice pri mehanskem predihavanju.

### SUMMARY

Polyurethane cuff and tapered cuff reduces the possibility of microaspiration. So far it is still not enough data about the impact of cuff material and shape on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. Several studies and literature reviews confirm that subglottic drainage reduces the occurrence of ventilator-associated pneumonia. Continuous control of cuff pressure has significant impact in reducing the incidence of ventilator-associated pneumonia. Minimal end-expiratory pressure (5 mm Hg) reduces the possibility of microaspiration. The study on the impact of ventilator-associated pneumonia prevention bundles is now going on in the intensive care unit of the Clinic for Infectious Diseases and Febrile Illnesses, UMCL. Preliminary results indicate that a prevention bundle (polyurethane cuff, tapered cuff, continuous subglottic drainage and

---

continuously measuring the cuff pressure) effectively reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia.

## UVOD

Orotrahealni tubus pri bolnikih, ki potrebujejo mehansko predihavanje, je glavni dejavnik tveganja za pljučnico pri mehanskem predihavanju (angl. *ventilator associated pneumonia* – VAP). Ob vstavljenem tubusu prihaja – zaradi nezadostne tesnitve mešička – do mikroaspiracij tekočine, ki se nabere nad mešičkom. Pomembno vlogo pri tem ima material, iz katerega sta izdelana tubus in mešiček. Pri napihnjemem polivinilkloridnem (PVC) mešičku se pojavijo gube, med katerimi počasi zateka vsebina jezerca nad mešičkom. Ta tekočina je kontaminirana z bakterijami, ki so normalen del ustno-žrelne mikrobiote, ali se kontaminira med ustno nego z bakterijami iz prebavnih poti, lahko pa bakterije pridejo iz okolice. Poleg materiala, iz katerega je izdelan mešiček, so pomembni še: oblika mešička, pritisk v napihnjemem mešičku in pogostost ter način aspiracij jezerca nad mešičkom.

## MATERIAL IN TLAK V MEŠIČKU

Pri PVC mešičku prihaja do zatekanja tekočine iz zgornjega žrelnega prostora zaradi tega, ker standardna mera mešička ne ustreza dejanski meri sapnice. Standardna mera je 1,5- do 2-krat večja od normalne sapnice, to pa povzroči nastanek gub pri napihnjemem mešičku in zatekanje tekočine iz jezerca nad mešičkom. Proizvajalci so skušali ta problem rešiti z večjim volumnom in nižjim tlakom v mešičku (angl. *high volume, low pressure* – HVLP). Pred leti so na trg prišli tubusi, narejeni iz poliuretana (PU) z zelo tanko steno mešička (30  $\mu\text{m}$ ), ki se bolje prilega širini sapnice. V primerjavi s PVC mešičkom (debelina stene mešička je med 50 in 70  $\mu\text{m}$ ) so pri PU opazili manj zatekanja mimo mešička in s tem tudi manjši pojav VAP. V številnih raziskavah se je izkazalo, da se PU mešiček bolje prilega steni sapnice, manjše so možnosti aspiracij in posledično je tudi manj VAP.<sup>1,2</sup> V raziskavi Zanela in sod. so uporabljali mešiček z dvojno steno, notranjo iz PVC in zunanjo iz lateksa. Prostor med obema stenama so zapolnili z 0,5 ml gela. Pri napihovanju mešička se je lateksova stena hitreje napihnila in zaprla lumen traheje brez gubic. Pri uporabi takega mešička so ugotovili manjše zatekanje kot pri PVC ali PU mešičku.<sup>3</sup>

Pomembno vlogo pri preprečevanju mikroaspiracije ima tudi tlak v mešičku. Običajen način napihovanja mešička na tubusu je: volumen oziroma tlak v mešičku je tolikšen, da dovoljuje le minimalno zatekanje iz jezerca nad mešičkom pri vdihu, oziroma tolikšen, da zapira izhajanje zraka pri mehanskem predihavanju s pozitivnim pritiskom. Bolj priporočljiva je metoda neposrednega merjenja tlaka v mešičku, ki naj bo med 20 in 30 cm vode.<sup>4-6</sup> Tlak, ki je nižji od 20 cm vode, je neodvisen dejavnik tveganja za nastanek VAP. Tlak, ki je višji od 30 cm vode, lahko ovira lokalni krvni pretok in povzroči poškodbo tkiva. V raziskavi, ki so jo opravili Nseir in sod., so ugotovili, da je avtomatsko neprekinjeno merjenje tlaka v mešičku bolj natančno kot ročno merjenje vsakih 8 ur. Pri avtomatskem merjenju je bilo manj epizod tlaka, nižjega od 20 cm in višjega od 30 cm H<sub>2</sub>O, kar je vplivalo na manjšo pojavnost VAP.<sup>7</sup> Tlak v mešičku se lahko spreminja glede

---

na položaj bolnika. V nedavni raziskavi so ugotovili, da se je pri 40,6 % bolnikov tlak ob spremembi položaja značilno zvišal nad 30 mm H<sub>2</sub>O.<sup>8</sup>

Zatekanje ob mešičku preprečuje tudi ustrezna raven tlaka v dihalih na koncu izdih (angl. *positive end-expiratory pressure* – PEEP). Pri PU mešičku je zatekanje preprečil PEEP ≥ 5 cm H<sub>2</sub>O, pri PVC mešičku pa PEEP med 10 in 15 cm H<sub>2</sub>O.<sup>9,10</sup>

## **OBLIKA MEŠIČKA**

Standardna oblika mešička je cilindrična. Pri PVC mešičku taka oblika omogoča precejšnje zatekanje tekočine iz jezera nad mešičkom. Z uporabo konusne oblike mešička je zatekanje bistveno manjše kot pri cilindričnem. Primerjava konusnega in cilindričnega PU mešička pri različnih premerih sapnice je pokazala, da je učinek zatekanja enak pri manjših premerih sapnice, medtem ko je pri večjih premerih bistveno manj zatekanja pri uporabi konusne oblike PU mešička.<sup>11</sup> Primerjava dveh konusnih oblik mešička je pokazala, da je pri PU mešičku bistveno manj zatekanja kot pri PVC mešičku.<sup>12</sup> V raziskavi Bowtona in sod. so šest mesecev spremljali pojav VAP pri bolnikih, ki so imeli tubus s cilindričnim mešičkom, in tistimi, ki so imeli tubus s konusnim mešičkom. Pri bolnikih s konusnim mešičkom je bila incidenca VAP manjša, vendar med skupinama ni bilo statistične razlike.<sup>13</sup>

Novost so mešički z dvojno steno, v katero se vbrizga gel; kaže, da bodo najučinkoviteje preprečevali zatekanje tekočine iz jezera nad mešičkom.<sup>14</sup> V obsežni multicentrični prospektivni raziskavi so primerjali pojav VAP v različnih skupinah bolnikov, ki so jih intubirali s tubusom s cilindričnim ali konusnim PU ali PVC mešičkom. Med skupinama ni bilo statistične razlike glede pojava VAP.<sup>15</sup>

## **BIOFILM IN KOLONIZACIJA TUBUSA**

Kolonizacija tubusa je močan dejavnik tveganja za nastanek VAP. Pri dolgotrajnem mehanskem predihavanju se na površini tubusa ustvari biofilm, ki vsebuje številne bakterije. Te pozneje nemalokrat povzročijo VAP. Ugotovili so, da pride pri tubusih, prevlečenih s srebrom, do kolonizacije bistveno pozneje kot pri standardnih tubusih. V raziskavi NASCENT (angl. *North American Silver Coated Endotracheal Tubes*) je bila incidenca VAP statistično manjša pri uporabi tubusov, prevlečenih s srebrom, kot pri standardnih tubusih. Uporaba takih tubusov pa ni vplivala na smrtnost, čas mehanskega predihavanja in čas hospitalizacije na oddelku za intenzivno zdravljenje (OIZ).<sup>16</sup>

## **DRENAŽA JEZERCA NAD MEŠIČKOM (SUBGLOTISNA DRENAŽA) IN NADZOR NAD TLAKOM V MEŠIČKU**

Drenaža tekočine, ki se nabere nad mešičkom, zmanjšuje nastanek VAP. Po pregledu randomiziranih raziskav so Frost in sod. ugotovili, da drenaža jezera nad mešičkom vpliva na zmanjšanje pojava VAP, ne pa tudi na čas mehanskega predihavanja, čas hospitalizacije na OIZ in smrtnost.<sup>17</sup> V prospektivni opazovalni raziskavi so Lorente in sod. primerjali učinek neprekinjenega merjenja tlaka z intermitentnim merjenjem tlaka v mešičku. V raziskavo je bilo vključenih 284 bolnikov. Neprekinjeno merjenje tlaka v mešičku – z ali brez drenaže jezera nad mešičkom – je značilno zmanjšalo pojav VAP.<sup>18</sup>

---

Metaanaliza randomiziranih raziskav, ki je vključila 2442 bolnikov, je pokazala, da uporaba neprekinjene ali intermitentne drenaže mešička značilno zmanjša pojav VAP.<sup>19</sup>

## **SKUPEK UKREPOV ZA PREPREČEVANJE PLJUČNICE PRI MEHANSKEM PREDIHAVANJU**

Preprečevanje pojava VAP obsega številne postopke, ki jih lahko združimo v skupek ukrepov za preprečevanje VAP. Eden od ukrepov obsega navodila za izbiro najprimernejših endobronhialnih tubusov, ki zmanjšujejo pojavnost VAP. Ti tubusi vsebujejo vse mogoče izboljšave, ki so same ali v kombinaciji z drugimi povzročile zmanjšanje pojava VAP: »Pneumo X endotrahealni tubus«, na primer, ima silikonski mešiček z majhnim volumnom in nizkim tlakom. Napihnjem mešiček ne tvori gub. Sistem drenaže vsebuje tri luknjice, ki izboljšajo drenažo, skozi nje pa je mogoče tudi izpirati prostor nad mešičkom. Površina tubusa je prevlečena s sistemom, ki preprečuje nastanek biofilma. Posebej je vdolana cevka, skozi katero neprekinjeno merimo tlak v mešičku. Podobna novost je sistem »Airway Medix tubus«, pri katerem je standardni mešiček zamenjan z mešičkom, podobnim žilni opornici. Ta mešiček se samodejno napihne in omogoča drenažo jezercerca v sam mešiček, iz katerega se ves čas odstranjuje tekočina. Za preprečevanje kolonizacije tubusa uporabljajo zaprt sistem s katetri, ki ob aspiraciji omogočajo retrogradno izpiranje svetline tubusa.<sup>20</sup>

## **RAZISKAVA**

Glede na navedene podatke iz literature smo se leta 2014 na OIZ na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKCL odločili za raziskavo vpliva materiala in oblike mešička na tubusu, neprekinjenega merjenja tlaka v mešičku in neprekinjene aspiracije jezercerca nad mešičkom na pojav VAP. V prospektivno randomizirano raziskavo vključujemo vse bolnike, ki so hospitalizirani na OIZ, starejši od 18 let, pri katerih bo hospitalizacija predvidoma trajala več kot 48 ur, ki so intubirani ali traheotomirani ter priključeni na mehansko predihavanje. Pri diagnosticiranju VAP uporabljamo priporočila Evropskega centra za nadzor bolezni (angl. *European Center for Diseases Control* – ECDC). Uporabljamo priporočila ECDC za preprečevanje VAP: ustrezna bolnišnična higiena, uporaba neinvazivnega predihavanja, skrajševanje časa mehanskega predihavanja, izogibanje nosne intubacije, preprečevanje biofilma v tubusih, učinkovita subglotisna drenaža, vzdrževanje tlaka v mešičku, menjava dihalnih cevi, polsedeč položaj, ustrezna ustna nega, enteralna ali parenteralna prehrana, zaprt sistem aspiracij, sedacija, preprečevanje stresnih razjed in protikoagulacijska zaščita. Cilj raziskave je dokazati, da uporaba PU tubusov, neprekinjenega merjenja tlaka v mešičku in neprekinjene subglotisne aspiracije zmanjša tveganje za pojav VAP.

V raziskavi primerjamo skupino bolnikov, pri katerih uporabljamo PU tubuse, stalen nadzor tlaka v mešičku in neprekinjeno subglotisno aspiracijo, s skupino bolnikov, pri katerih uporabljamo PVC tubuse in intermitentno subglotisno aspiracijo, in intermitentnim merjenjem tlaka v mešičku. Vsi bolniki so deležni enakih preventivnih ukrepov (skupka) za preprečevanje VAP. Bolnike spremljamo do odpusta, premestitve, smrti oz. do največ 28 dni.

---

Primerjalni parametri (razlike) med skupinama so:

Skupina A:

- uporaba tubosov »Seal gard« (PU, konusni mešiček – Mallinckrodt®),
- neprekinjena subglotisna drenaža,
- neprekinjeno natančno merjenje in nadzor pritiska v mešičku (»cuff controler«).

Skupina B:

- uporaba tubusov »HiLo EVAC« (PVC, cilindrični mešiček – Mallinckrodt®),
- intermitentna subglotisna drenaža,
- ocena tlaka v mešičku.

Raziskava poteka v štirih delih; s postopnim izločanjem dejavnikov tveganja bomo ocenili vpliv posameznega dejavnika na pojav VAP.

V prvem obdobju smo primerjali skupek treh dejavnikov, ki bi lahko vplivali na zmanjšanje pojavnosti VAP. V skupini A, kjer smo uporabljali postopke, ki dokazano zmanjšujejo pojavnost VAP, so 3 bolniki od 22 imeli VAP, v skupini B pa je bilo takšnih 7 od 20 bolnikov. Razlika je očitna, vendar statistično neznačilna ( $p = 0,109$ ). V drugem obdobju sta se skupini razlikovali po neprekinjeni oz. intermitentni subglotisni drenaži, po neprekinjenem merjenju tlaka v mešičku oz. po približni oceni tlaka v mešičku. V skupini A je od 14 bolnikov dobil VAP 1 bolnik, v skupini B pa od 9 bolnikov 1 bolnik. V tretji fazi sta se skupini razlikovali samo po neprekinjenem merjenju tlaka v mešičku in približni oceni tlaka v mešičku (v skupini A 11 in v skupini B 12 bolnikov). V obeh skupinah nismo zaznali pojava VAP. V četrti fazi raziskave primerjamo obe skupini, ki se razlikujeta le po materialu endotrahealnega tubusa. V skupini A so bolniki s PVC tubusom, v skupini B pa bolniki s PU tubusom. V obeh skupinah je mešiček v obliki konusa.

Preliminaren sklep kaže na to, da je uporaba tubusov s PU konusnim mešičkom skupaj z neprekinjeno subglotisno drenažo in neprekinjenim natančnim merjenjem tlaka učinkovit način za zmanjšanje pojavnosti VAP. Prvi rezultati kažejo na to, da neprekinjena subglotisna drenaža preprečuje nastanek VAP, vendar bomo za dokazovanje te trditve potrebovali večjo skupino bolnikov. Kaže, da neprekinjeno natančno merjenje pritiska v mešičku ni samostojen dejavnik, ki bi vplival na pojavnost VAP. Tudi za to dokaz te trditve potrebujemo večji vzorec. Kakšen vpliv ima na pojav pljučnice sam material, iz katerega je izdelan tubus oziroma mešiček, pa bo treba ugotoviti v nadaljevanju raziskave oziroma v četrti fazi raziskave.

## SKLEP

Pojav VAP je tesno povezan z materialom in obliko mešička na tubusu. Pomembna sta tudi način merjenja tlaka v mešičku in način aspiracije jezerca nad mešičkom. Po svetu potekajo številne raziskave, s katerimi skušajo dokazati vpliv teh dejavnikov na pojav VAP. Dokazano je, da povezava več ukrepov (skupek ukrepov) statistično značilno zmanjša pojavnost VAP, kar nakazuje tudi trenutno potekajoča raziskava na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKCL. Z raziskavo skušamo ugotoviti, ali so morda pomembni tudi nekateri posamezni dejavniki, ki bi lahko vplivali na pojavnost VAP.

---

## LITERATURA

1. Miller MA, Arndt JL, Konkle MA, Chenoweth CE, Iwashyna TJ, Flaherty KR, et al. A polyurethane cuffed endotracheal tube is associated with decreased rates of ventilator associated pneumonia. *J Crit Care*. 2011; 26 (3): 280–6.
2. Bulpa P, Evrard P, Bouhon S, Schryvers F, Jamart J, Michaux I, et al. Polyurethane does not protect better than polyvinyl cuffed tracheal tubes from microaspiration. *Minerva Anesthesiol*. 2013; 79 (5): 498–503.
3. Zanella A, Cressoni M, Epp M, Stylianou M, Kolobow T. A double-layer tracheal tube cuff designed to prevent leakage: a bench-top study. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (6): 1145–9.
4. Dullenkopf A, Gerber A, Weiss M. Fluid leakage past tracheal tube cuffs: evaluation of the new Microcuff endotracheal tube. *Intensive Care Med*. 2003; 29 (10): 1849–53.
5. Dave MH, Frotzler A, Spielmann N, Madjdpour C, Weiss M. Effect of tracheal tube cuff shape on fluid leakage across the cuff: an in vitro study. *Br J Anaesth*. 2010; 105 (4): 538–43.
6. Zanella A, Scaravilli V, Isgro S, Milan M, Cressoni M, Patroniti N, et al. Fluid leakage across tracheal tube cuff, effect of different cuff material, shape, and positive expiratory pressure: a bench-top study. *Intens Care Med*. 2011; 37 (2): 343–7.
7. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, Lubret R, Ramon P, Durocher A, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184 (9): 1041–7.
8. Lizy C, Swinnen W, Labeau S, Poelaert J, Dulhunty J, Vogelaers D, et al. Cuff pressure of endotracheal tubes after changes in body position in critically ill patients treated with mechanical ventilation. *Am J Crit Care*. 2014; 23 (1): 1–8.
9. Ouanes I, Lyazidi A, Danin PE, Rana N, Di Bari A, Abroug F, et al. Mechanical influences on fluid leakage past the tracheal cuff in a benchtop model. *Intensive Care Med*. 2011; 37: 695–700.
10. Blot SI, Poelaert J, Kollef M. How to avoid microaspiration? A key element for the prevention of ventilator-associated pneumonia in intubated ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 119.
11. Dave MH, Frotzler A, Spielmann N, Madjdpour C, Weiss M. Effect of tracheal tube cuff shape on fluid leakage across the cuff: an in vitro study. *Br J Anaesth*. 2010; 105 (4): 538–43.
12. Li Bassi G, Ranzani OT, Marti JD, Giunta V, Luque N, Isetta V, et al. An in vitro study to assess determinant features associated with fluid sealing in the design of endotracheal tube cuffs and exerted tracheal pressures. *Crit Care Med*. 2013; 41 (2): 518–26.
13. Bowton DL, Hite RD, Martin RS, Sherertz R. The impact of hospital-wide use of a tapered cuff endotracheal tube on ventilator-associated pneumonia incidence. *Respir Care*. 2013; 58 (10): 1582–7.
14. Hwang JY, Han SH, Park SH, Park SJ, Park S, Oh SH, Kim JH. Interrupting gel layer between double cuffs prevents fluid leakage past tracheal tube cuffs. *Br J Anaesth*. 2013; 111 (3): 496–504.
15. Philippart F1, Gaudry S, Quinquis L, Lau N, Ouanes I, Touati S, et al. Randomized intubation with polyurethane or conical cuffs to prevent pneumonia in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191 (6): 637–45.
16. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, et al. Silver-Coated Endotracheal Tubes and Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia. The NASCENT Randomized Trial. *JAMA*. 2008; 300 (7): 805–13.
17. Frost SA, Azeem A, Alexandrou E, Tam V, Murphy JK, Hunt L, et al. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator associated pneumonia: a meta-analysis. *Aust Crit Care*. 2013; 26 (4): 180–8.
18. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Lorenzo L, Roca I, Cabrera J, et al. Continuous endotracheal tube cuff pressure control system protects against ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2014; 18 (2): R77.
19. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011; 39 (8): 1985–91.
20. Hass CF, Konkle MA, Ross B. Endotracheal Tubes: Old and New. *Respiratory Care*. 2014; 59: 933–55.

---

# SEPTIČEN BOLNIK Z UMETNIMI SKLEPI

## SEPTIC PATIENT WITH PROSTETIC JOINTS

As. Primož Karner, dr.med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana  
primoz.karner@kclj.si

**Ključne besede: sepsa, umetni sklepi, okužba**

**Key words: sepsis, artificial joints, infection**

### IZVLEČEK

Zaradi modernih operacijskih pripomočkov in tehnik se pogostost intraoperativnih okužb umetnih sklepov zmanjšuje. Hkrati pa narašča število vgrajenih sklepov in se povečuje verjetnost, da se srečamo s septičnim bolnikom, ki ima vgrajen tak sklep. Do okužbe umetnega sklepa (US) lahko pride hematogeno, med sepsa, lahko pa je okuženi US izvor sepse. Ker neodkrito žarišče okužbe zelo poslabša prognozo septičnega bolnika, moramo dejavno iskati morebitno okužbo US pri septičnem bolniku. Klinično je pogosto ni mogoče izključiti. Laboratorijski kazalniki vnetja so med sepsa tako ali tako visoki, slikovne preiskave pa ne povedo dosti ali pa so težko izvedljive. Največjo vrednost za potrditev diagnoze imata histološki in mikrobiološki pregled obklepnega tkiva. Antibiotično zdravljenje mora biti usmerjeno glede na občutljivost povzročitelja in ga je pogosto treba kombinirati s kirurškim. V skrajnem primeru je za nadzor okužbe potrebna odstranitev umetnega sklepa ali celo amputacija.

### ABSTRACT

The rate of intraoperative prosthetic joint infections is decreasing due to advanced operative techniques and modern operative room equipment. However, the number of implanted prosthetic joints and chances to meet septic patients with artificial joints are increasing. Infection of the artificial joint can occur during sepsis, but on the other side an infected joint could become a primary source of sepsis. Due to detrimental influence of unrecognized source of sepsis on prognosis, every effort has to be done to recognize it. Diagnosis exclusively made on clinical ground is often impossible. Inflammation markers are elevated in any septic patient and usefulness of imaging studies is limited. Collecting periprosthetic tissue for histological and microbiological analysis has the best diagnostic value. Antibiotic treatment has to be pathogen-specific and is frequently combined by surgical approach. In difficult-to-treat cases, explanation of prosthetic joint or even amputation is the only possible therapy.



---

## UVOD

Pred uporabo bioloških zdravil so četrtini bolnikov z več kot 16–20 let trajajočim revmatoidnim artritisom vgradili vsaj en US.<sup>1</sup> Samo v ZDA letno vstavijo milijon kolčnih ali kolenskih totalnih endoprotez (TEP). Predvidevajo, da bo do leta 2030 njihovo število naraslo na več kot štiri milijone.<sup>2</sup> Pri nas letno vgradijo več kot 4000 TEP kolkov in kolen. Lahko pričakujemo, da se bomo z bolniki, ki imajo vgrajene US, v prihodnje še pogosteje srečevali. Nekateri med njimi bodo septični in poseben diagnostični in terapevtski problem.

## POGOSTOST OKUŽB VSADKOV

Uporaba perioperativne antibiotične zaščite in laminarno prezračevanje operacijskih dvoran sta zmanjšala tveganje intraoperativne okužbe TEP na 1 % pri vstavitvi ramenskega ali kolčnega sklepa in na manj kot 2 % pri vgraditvi kolenskega sklepa.<sup>3</sup> Podatkov o tveganju okužbe US med bakteriemijo je malo. Ena izmed raziskav je v šestletnem opazovalnem obdobju ugotovila hematogeno okužbo 0,27 % TEP.<sup>4</sup> Retrogradna raziskava, ki je zajela 22-letno obdobje, pa je pokazala, da se je 41 % okužb US pojavilo več kot dve leti po vstavitvi TEP.<sup>5</sup> Takšne, pozne okužbe so v večini primerov hematogene. Določene bakterije med bakteriemijo verjetno pogosteje povzročijo okužbo TEP kot druge. Tako se je v raziskavi Murdocha in sod. okužilo kar 34 % TEP, kadar je bil povzročitelj sepse *Staphylococcus aureus*.<sup>6</sup>

## PATOGENEZA OKUŽB VSADKOV

Okužbe v zgodnjem (< 3 meseci) in srednjem obdobju (3–12 mesecev) po vstavitvi US so praviloma posledica intraoperativne kontaminacije. Pozne okužbe (več kot 12 mesecev po operaciji) praviloma nastanejo s hematogenim razsojem iz nekega primarnega žarišča, najpogosteje iz osrednjega žilnega katetra, sečil ali okuženih mehkih tkiv.<sup>7</sup> Prisotnost umetnega materiala v podkožju za 100.000 krat zmanjša količino *S. aureus*, ki je potrebna za povzročitev okužbe. Nevtrofilci se ob stiku z umetnim materialom aktivirajo in začnejo izločati humane nevtrofilne peptide, ki povratno inaktivirajo granulocite.<sup>3</sup> Okužba vsadka nastane, ko se povzročitelj prilepi na protezo in jo kolonizira, telo pa se na to odzove z vnetjem. Že med kolonizacijo začne na protezi nastajati biofilm, ki bakterije fizično ščiti pred gostiteljevim imunskim odzivom in tudi pred antibiotiki. Biofilm gradijo polisaharidi, ki jih izločajo bakterije, bakterijska zunajcelična DNK ter gostiteljeve beljakovine in minerali. Biofilma ne tvorijo samo zelo virulentne bakterije (npr. *S. aureus*), pač pa tudi tiste, ki jim pripisujemo manj virulence (npr. *Staphylococcus epidermidis*). Še bolj kot sama fizična zaščita, ki jo omogoča biofilm, na težavnost zdravljenja tovrstnih okužb verjetno vpliva vloga biofilma pri prehodu bakterij v stacionarno fazo razvoja. Posledica počasne rasti je zmanjšana občutljivost bakterij za antibiotik, zato so kljub normalni koncentraciji antibiotika v biofilmu bakterije v njem 100–1000krat manj občutljive kot prosto živeče (planktonske).<sup>8</sup> Zdravljenje okužbe brez odstranitve proteze je pogosto neuspešno ali pa so pogoste ponovitve.



---

## ETIOLOGIJA

Pozne, večinoma torej hematogene okužbe US največkrat (45,8 %) povzroča *S. aureus*, ki je tudi sicer, ne glede na čas pojava okužbe, najpogostejši povzročitelj okužb US. Sledijo okužbe, ki jih povzročajo koagulazno negativni stafilokoki (33,3 %), polimikrobne okužbe (20,8 %) ter okužbe, ki jih povzročajo enterobakterije (12,5 %), bakterije iz skupine HACEK (12,5 %) in anaerobi (8,3 %).<sup>9</sup>

## PREPREČEVANJE

Glede na prevladujoč mehanizem nastanka poznih okužb US bi moralo biti njihovo preprečevanje usmerjeno v preprečevanje bakteriemij. Mnenja glede antibiotične zaščite med posegi, med katerimi prihaja do prehodnih bakteriemij (npr. posegi v ustni votlini), so različna.<sup>10</sup> Tako sta leta 2003 Združenje ameriških zobozdravnikov in Ameriška akademija ortopedskih kirurgov (AAOS – American Academy of Orthopaedic Surgeons) v sodelovanju z infektologi pripravila priporočila, ki so zaradi majhne verjetnosti okužbe US odsvetovala preventivno uporabo antibiotikov pri posegih v ustni votlini.<sup>11</sup> Nato pa je leta 2009 AAOS sama izdala priporočila, ki svetujejo preventivno uporabo antibiotikov pri bolnikih z US, še posebej pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ali sistemskim lupusom, pri bolnikih z motnjo imunosti zaradi zdravil, obsevanja in okužbe s HIV, pri hemofilikih, diabetikih, rakavih bolnikih in pri podhranjenih. Antibiotično zaščito priporočajo pri vseh invazivnih posegih, ki bi utegnili povzročiti bakteriemijo. Med te spadajo posegi na zobovju, očeh, ortopedski posegi, posegi na žilju, požiralniku, biliarnem in kolorektalnem območju ter posegi v predelih vratu, glave, sečil in rodim. Spekter antibiotika mora biti usmerjen proti pričakovani endogeni mikrobioti določenega predela.<sup>12</sup>

## KLINIČNA SLIKA

Pri septičnih bolnikih seveda prevladuje klinična slika sepse oziroma hude sepse ali septičnega šoka. Spremlja jo lahko oziroma se z njo prepleta klinična slika okužbe organa, ki je izvor sepse. Najpogosteje so to koža, pljuča, zobje in sečila.<sup>3</sup> Značilna slika septičnega artritisa z bolečino, pordelostjo, oteklino, izlivom v sklepu in iztekanjem gnoja iz morebitne fistule pa se v takih primerih ne razvije vedno.<sup>3,13</sup> Zato je pri septičnem bolniku – tudi če ni klinične slike septičnega artritisa – smiselno dejavno in vztrajno iskati okužbo US, še posebej, če je klinični odziv na antibiotično zdravljenje slabši od pričakovanega. Lahko pa je položaj obrnjen in je okuženi US izvor sepse. Največkrat, ne pa vedno, so to zgodnje okužbe, ki so posledica intraoperativno vnesenih bakterij. V tem primeru bo klinična slika septičnega artritisa praviloma izražena.<sup>12</sup>

## DIAGNOZA

Pri septičnem bolniku povišani kazalniki vnetja (C-reaktivni protein, prokalcitonin, hitrost sedimentacije eritrocitov) ne bodo kaj dosti povedali o okužbi US, saj bodo povišani že zaradi same sepse. S slikovnimi preiskavami bomo diagnozo redko postavili, lahko pa nam pomagajo pri utrditvi suma okužbe. Če naredimo rentgensko sliko kmalu po začetku okužbe, sprememb ne bo veliko: lahko bo vidna razširjena sklepna špranja in morda začetni znaki osteitisa. Znaki osteitisa bodo bolj verjetno vidni, ko bo izvor sepse na koncu in bo lokalno vnetje že dalj časa prisotno. Uporabnost preiskave CT omeju-

---

jejo artefakti, ki nastanejo zaradi kovinskega vsadka. Preiskava MR je uporabnejša, če seveda vsadek ni feromagnetnen. Scintigrafija s tehnecijem ne razlikuje med okužbo in aseptičnim omajanjem proteze. Če pa kopičenja izotopa ni, je okužba izključena. Preiskava je pri septičnem, hemodinamsko nestabilnem bolniku težko izvedljiva. Enako velja tudi za scintigrafijo z označenimi levkociti in pozitronsko emisijsko tomografijo, ki ima sicer dobro občutljivost in specifičnost (82 % oz. 86 %). Omenjene preiskave z izjemo navadnega rentgenskega slikanja v priporočilih niso uvrščene med rutinske diagnostične preiskave, ultrazvočna diagnostika pa sploh ni omenjena.<sup>14, 15</sup> Diagnostično artrocentezo napravimo pri vsakem bolniku s sumom na okužbo US, razen kadar je že na podlagi klinične slike predvidena operacija, med katero bomo poleg vzorcev za biokemične preiskave odvzeli tudi vzorce za mikrobiološke preiskave (odvzem več obproteznih tkivnih vzorcev, ki jih inokuliramo v hemokulturne stekleničke). Pri bolnikih, ki nimajo kroničnih boleznih sklepov in so pred več kot 6 meseci dobili kolensko TEP, ima prisotnost več kot 65 % nevtrofilcev oziroma več kot  $1,7 \times 10^9/L$  levkocitov v punktatu sklepa občutljivost za okužbo 97 % oziroma 94 %. Sinovijsko tekočino pošljemo tudi na mikrobiološke preiskave. Zelo visoko občutljivost (> 80 %) in specifičnost (> 90 %) ima intraoperativna histološka preiskava obproteznega tkiva. Za mikrobiološko opredelitev povzročitelja je potreben odvzem vsaj treh, še bolje pa 5–6 vzorcev obproteznega tkiva. Kultura sonikata odstranjene endoproteze je bolj občutljiva metoda za identifikacijo povzročitelja (78,5 %) kot kultiviranje enega vzorca obproteznega tkiva (60,8 %).<sup>15</sup> Poleg kultiviranja kužnin, ki so še vedno zlati standard (tudi zaradi ugotavljanja odpornosti mikrobov), vse več uporabljajo molekularne diagnostične metode z verižno reakcijo s polimerazo (PCR). Rezultati ene izmed metaanaliz so pokazali veliko uporabnost tovrstnih metod s celotno občutljivostjo 86 % in 91-odstotno specifičnostjo (tkivni vzorci 95 % oz. 81 %, sinovijska tekočina 84 % oz. 89 %, sonikat proteze 81 % oz. 96 %).<sup>16</sup>

## ZDRAVLJENJE

Izkustveno antibiotično zdravljenje pri septičnem bolniku z US se načelno ne razlikuje od izkustvenega zdravljenja sepse pri bolniku brez US. Kvečjemu bi se lahko vprašali o dodatnem zdravljenju z rifampicinom v primeru sepse, ki jo povzroča *S. aureus*, vendar smernic, ki bi ga priporočale že med izkustvenim zdravljenjem, ni. Kadar pa je okužba US s tem povzročiteljem potrjena, je dodatek rifampicina protistafilokoknemu antibiotiku (flukloksacilin, vankomicin, kinolon) zelo koristen. Zaradi hitrega razvoja odpornosti rifampicina ne smemo uporabljati samostojno. V primeru gramnegativnega povzročitelja je priporočljiva uporaba kinolonov.<sup>15</sup> Vendar je v današnjem času vse manj verjetno, da bo povzročitelj zanje občutljiv. Zato naj bo antibiotično zdravljenje, kadar je le mogoče, izbrano glede na občutljivost povzročitelja. Odločitev o kirurškem zdravljenju je treba sprejeti skupaj z ortopedom. Indikacije za zadržanje US so: neomajana proteza brez fistulacije na površini, manj kot 30 dni od vstavitve, manj kot 3 tedne trajajoči simptomi in znaki okužbe ali za operacijo nesposoben bolnik.<sup>15</sup> Pri vseh ostalih bolnikih moramo razmisliti o začasni ali trajni odstranitvi proteze, v skrajnem primeru tudi o amputaciji.

---

## SKLEP

Na oddelkih za intenzivno zdravljenje se bomo vse pogosteje srečevali s septičnimi bolniki, ki bodo imeli vgrajen kakšen US. Ker so umetni materiali zelo dovzetni za okužbe in ker klinična slika takih okužb ni vedno jasna, neodkrito žarišče okužbe pa zelo po slabša možnost uspešnega zdravljenja, moramo pri septičnih bolnikih z US okužbo takih sklepov dejavno iskati, tudi če klinična slika ni prepričljiva. Z zdravljenjem teh okužb moramo začeti hitro in agresivno.

## LITERATURA

1. Wolfe F, Zwillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41 (6): 1072–82.
2. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89 (4): 780–5.
3. Zimmerli W, Andrej Trampuz A, Ochsner PE, M.D. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1645–54.
4. Ainscow DA, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 1984; 66: 580–2.
5. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 1247–54.
6. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler WG, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, et al. Infection of orthopedic prosthesis after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 647–9.
7. Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; 229: 131–42.
8. Jacqueline C, Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *Antimicrob Chemother.* 2014; 69 suppl 1: i37–i40.
9. Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *Journal of Infection.* 2007; 55: 1–7.
10. Zimmerli W, Sendi P. Antibiotics for prevention of periprosthetic joint infection following dentistry: Time to focus on data. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 17–9.
11. American Dental Association and American Academy of Orthopaedic Surgeons. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134: 895–8.
12. Information statement from the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Antibiotic prophylaxis for patients with total joint replacement. Dosegljivo 23. 12. 2015 na spletni strani: <http://orthodoc.aaos.org/davidgrimmmd/Antibiotic%20Prophylaxis%20for%20Patients%20after%20Total%20Joint%20Replacement.pdf>.
13. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56 (1): e1–25.
14. Baddour LM. Clinical manifestations and diagnosis of prosthetic joint infections. Dosegljivo 23. 12. 2015 na spletni strani: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-prosthetic-joint-infections?source=machineLearning&search=artificial+joint+infection&selectedTitle=2~67&sectionRank=1&anchor=H12#H12>.
15. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection. *Clin Infect Dis* 2013; 56 (1): e1–25.
16. Qu X, Zhai Z, Li H, Li H, Liu X, Zhu Z, et al. PCR-Based diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2013; 51 (8): 2742–6.

---

# OBVLADOVANJE OKUŽB SEČIL PRI BOLNIKIH S STALNIM URINSKIM KATETROM NA ODDELKU ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

## MANAGEMENT OF CATHETER-ASSOCIATED URINARY TRACT INFECTIONS IN INTENSIVE CARE UNIT

---

As. Nina Kmet Lunaček, dr. med., Tomaž Vovko, dr. med.

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

**Ključne besede:** z urinskim katetrom povezane okužbe sečil, oddelki intenzivne terapije

**Key words:** catheter-associated urinary tract infection – CAUTI, intensive care unit

### IZVLEČEK

Okužbe sečil so pogoste med hospitaliziranimi bolniki. Njihovo pogostnost ocenjujejo na 40 %. Rezultati raziskav kažejo, da je kar 80 % teh okužb povezanih z urinskimi katetri. Največje tveganje razvoja okužbe prinaša dolgotrajna katetrizacija. Urinski katetri so pogosto vstavljeni brez potrebe oz. ostajajo vstavljeni dlje, kot je potrebno. Pomembno je, da imamo na voljo ukrepe, s katerimi čim prej odstranimo brez potrebe vstavljene urinske katetre in tako preprečimo z njimi povezane okužbe sečil ter izboljšamo bolnikovo varnost. Ocenjujejo, da ima v vsakem trenutku približno 70 % bolnikov, ki se zdravijo na oddelku za intenzivno zdravljenje, vstavljen urinski kateter.

### ABSTRACT

Urinary tract infections are quite common among hospitalized patients and their incidence is estimated about 40 %. Studies reveal that 80 % of these infections are associated with urinary catheter use. The greatest risk for catheter associated infections represents prolonged catheterization. Urinary catheters are often inserted without medical need or stay in situ longer than necessary. It is important to have routine interventions and recommendations which remind us to remove unnecessary inserted catheters to improve patient safety. Approximately 70 % patients hospitalized in intensive care unit have inserted urinary catheter.

### UVOD

Z urinskimi katetri povezane okužbe sečil (angl. *catheter-associated urinary tract infection* – CAUTI) so med najpogostejšimi bolnišničnimi okužbami. Sčasoma se na vseh urinskih katetrih razvije bakterijski biofilm, zato je ravno čas, ko imajo bolniki vstavljen urinski kateter (UK), glavni nevarnostni dejavnik razvoja bakteriurije. Redkeje je vzrok okužbe vnos mikroorganizmov v mehur med samim uvajanjem urinskega katetra. Če-

---

prav je delež bakteriemij razmeroma majhen, na veliko pogostnost zapletov kakor okužb vpliva ravno pogosta uporaba UK. Rezultati raziskave, ki je zajela podatke 66 evropskih in 183 ameriških bolnišnic, so pokazali, da ima UK vstavljen 17,5 % bolnikov v evropskih, 23,6 % bolnikov v ameriških bolnišnicah ter kar 45–79 % bolnikov, zdravljenih na oddelkih za intenzivno zdravljenje (OIZ).<sup>1, 2</sup> Pri tovrstnih bolnikih se predvsem bojimo hujših zapletov, kot je bakteriemija. Rezultati raziskav kažejo, da je kar 20 % bolnišničnih bakteriemij posledica okužb UK, v zavodih za kronično nego pa celo do 50 %.<sup>3</sup>

V OIZ so tovrstne okužbe še pogostejše. Ocenjujejo, da ima v OIZ do 80 % bolnikov vstavljen UK, pogostnost pa je odvisna od vrste OIZ.<sup>4</sup>

Kadar je UK vstavljen manj kot 30 dni, govorimo o »kratkotrajni vstavitvi«, po 30 dneh pa o kroničnem nosilcu UK. Po definiciji NHSN so merila za postavitve diagnoze CAUTI: prisotnost urinskega katetra, vročina ter bakteriurija.<sup>5</sup>

## EPIDEMIOLOGIJA

Tveganje bakteriurije pri bolniku z vstavljenim UK se veča z vsakim dnem njegove rabe, in sicer za 3–10 % dnevno. Pri 10–25 % bolnikov z UK, ki imajo bakteriurijo, se razvije simptomatska okužba. Po podatkih Centra za kontrolo in preprečevanje bolezni v Združenih državah Amerike – ZDA (angl. *Center for diseases control and prevention*– CDC) znaša incidenca CAUTI 1,4–1,7/1000 katetrskih dni.<sup>6</sup>

Glavni dejavnik tveganja za razvoj CAUTI je čas, v katerem je vstavljen UK. Ostali dejavniki tveganja so: ženski spol, višja starost, sladkorna bolezen, bakterijska kolonizacija drenažne vrečke ter napake pri ravnanju in negi katetra (ni sterilne tehnike, nepopolno zaprt drenažni sistem itd.).<sup>7</sup>

Nedavno opravljena raziskava Magillove in sod. o bolnišničnih okužbah v ZDA, ki je zajela podatke iz leta 2009 in 2010, je CAUTI uvrstila na četrto mesto (12,9-odstotna prevalenca), takoj za bolnišničnimi pljučnicami, okužbami kirurških ran in okužbami prebavil.<sup>2</sup>

Dvoletna restrospektivna raziskava Tedje in sod., ki je zajela podatke 158 kritično bolnih na kliniki Mayo v letih 2012 in 2013, je v tem obdobju dokazala 105 epizod CAUTI, kar je sestavljalo 32 % vseh bolnišničnih okužb. V preučevani skupini se je 6 % CAUTI zapletlo z bakteriemijo.<sup>5</sup>

Podatki iz ostalih večjih epidemioloških raziskav CAUTI med bolniki v OIZ so predstavljeni v Tabeli 1.

**Tabela 1: Podatki iz raziskav o pogostosti CAUTI v različnih OIZ po Evropi in ZDA.**<sup>8, 9, 10, 11</sup>

DRŽAVA	POPULACIJA	CAUTI/1000 katetrskih dni
Francija	OIZ	14,8 (1995)
		8,8 (2004)
Nemčija	OIZ	1,39 (pred letom 2000)
		0,83 (2001, 2002)
		0,68 (po letu 2003)
ZDA	OIZ	1,2–4,1 (2001)
	interna	1,5
	kirurgija	3,2
	opekline	4,8
	porodnišnica	0,5
	rehabilitacija	3,1
Ciper	OIZ	2,0–3,0 (2010)

Legenda: CAUTI – okužba sečil, povezana z uporabo urinskega katetra; OIZ – oddelek za intenzivno zdravljenje; ZDA – Združene države Amerike.

V Sloveniji je v letu 2011 potekala druga slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb v okviru evropske presečne raziskave. Vključenih je bilo 5628 bolnikov iz 21 slovenskih bolnišnic. Na dan raziskave je imelo 16,2 % bolnikov vstavljen UK. Delež bolnikov z najmanj eno bolnišnično okužbo je bil najvišji v OIZ (35,7 %). Med 396 epizodami bolnišničnih okužb so bile najpogostejše okužbe sečil (19,4 %), sledile so pljučnice (18,9 %).<sup>12</sup>

## PATOGENEZA

Tvorba biofilma vzdolž površine UK je najpomembnejši patogenetski dejavnik razvoja bakteriurije. Biofilm na urinskem katetru je kompleksna organska tvorba iz kolonij rastočih mikroorganizmov v ekstracelularni mukopolisaharidni snovi, ki jo izločajo, ter beljakovin in ionov seča. Tvorba biofilma se začne takoj po vstavitvi, tako na zunanjih kot na notranjih površinah UK. Ločimo zunajluminalne in znotrajluminalne CAUTI, ki so redkejši (66 % vs. 34 %). Zunajluminalne okužbe nastanejo s širjenjem bakterij vzdolž biofilma po zunanji strani UK, znotrajluminalne pa so navadno posledica širjenja bakterij iz drenažne vrečke zaradi zastoja ali kontaminacije po notranji površini UK. Bakterije, ki UK naselijo, navadno izhajajo iz periuretralnega predela. Dosti redkeje (le v 5 %) je mehanizem vstopa mikroorganizmov neposreden – ob uvajanju UK. Biofilm omogoča mikrobom okolje, v katerem so varni pred vplivi protimikrobnih zdravil in pred gostiteljevimi obrambnimi mehanizmi. Biofilm, ki nastane po določenem času, je lahko polimikroben. Tveganje kolonizacije UK z mikroorganizmi se povečuje za 3–7 % dnevno, pri ženskah in starejših pa je tveganje še nekoliko večje. Ocenjujejo, da 60–80 % bolnikov, ki so hospitalizirani in imajo UK zaradi različnih indikacij, prejema antibiotike. Posledica selekcijskega pritiska je razvoj odpornih sevov, ki kolonizirajo UK.<sup>13</sup> Tveganje, da pripelje kolonizacija do simptomatske okužbe, je povezano s poškodbo katetra ter zaporo svetline UK. Tveganja razvoja bakteriemije pa so nevtropenija, bolezn ledvic ter moški spol.<sup>3</sup>

## POVZROČITELJI

Glede na podatke NHSN, ki je zajela podatke v letih 2009–2010, je najpogostejši povzročitelj CAUTI in asimptomatične bakteriurije pri nosilcih UK *Escherichia coli* (27 %), sledijo pa enterokoki (15 %), kvasovke (13 %), *Pseudomonas aeruginosa* (11 %) ter *Klebsiella spp.* (11 %).<sup>14</sup>

Pomembnost posameznih povzročiteljev okužb sečil pri bolnikih s trajnim UK se razlikuje tudi, če so analizirali vzorce urina ali pa samo analizirali izključno okužbe, ki so povzročile bakteriemijo. Podatki so predstavljeni v Tabeli 2.

**Tabela 2: Povzročitelji okužb sečil pri bolnikih s trajnim UK (razen pri raziskavi v Srbiji so navedene izolacije iz hemokultur).**<sup>3, 15, 16</sup>

Raziskava (lokacija):	Avstralija	ZDA*	VB	Kanada	Evropa*	Španija	Srbija**
<i>Escherichia coli</i>	40 %	69,3%	43,3%	47%	71,3%	42%	11,3%
<i>Klebsiella spp.</i>	12%	16,7%	7,5%		11,2%	15%	15,5%
<i>Enterococcus spp.</i>	8%	/	6%	8%	/	12%	12,7%
<i>Proteus spp.</i>	8%	6,4%	13,3%		5%	7%	4,2%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21%		10,8%		4,1%	12%	18,3%
<i>Candida spp.</i>	4%	/		2%	/	3%	28,2%
<i>Acinetobacter spp.</i>							7%
<i>Staphylococcus aureus</i>		/			/		1,4%
Druge enterobakterije	6%						

Legenda: \*samo gramnegativne; \*\*urinokultura.

Nekateri povzročitelji CAUTI nimajo virulentnih dejavnikov, ki sicer olajšujejo adhezijo na uroepitelij, saj z lahkoto vstopajo v mehur vzdolž UK. Tak primer so denimo kvasovke, ki v odsotnosti UK ne povzročajo okužb sečil. Povzročitelji CAUTI so zaradi bolnišničnega okolja navadno večkratno odporni mikrobi, kar je treba upoštevati tudi pri izkustveni izbiri protimikrobne učinkovine ob sumu na okužbo.

Po podatkih NHSN je bilo od 5660 izolatov *E. coli* iz UK 31 % odpornih proti kinolonom ter 12 % proti protipsevdomonasnim cefalosporinom 4. generacije. Od 2300 izolatov *Klebsiella pneumoniae* je bilo 12,5 % odpornih proti karbapenemom.<sup>14</sup>

Podobnih podatkov o povzročiteljih in njihovi občutljivosti pri bolnikih s CAUTI v Sloveniji za zdaj žal nimamo.

## KLINIČNA SLIKA

Po definiciji mora biti za diagnozo CAUTI izpolnjeno eno od teh meril:

1. Bolnik je imel na dan dogodka UK vstavljen več kot 2 dneva.
2. Ima enega od teh simptomov: vročina nad 38 °C, suprapubična bolečina, dizurija, frekvenca, urgenca, kostovertebralna bolečina.
3. Iz seča mikrobiološko osamljeni največ dve bakterijski vrsti, od katerih je vsaj ena v koncentraciji, večji od 100.000 CFU (angl. *colony forming units*)/mL.<sup>17</sup>

Ločimo več kliničnih oblik: brezsimptomno bakteriurijo, simptomatsko okužbo, bakteriemijo ter redkejšo infekcijsko/neinfekcijsko bolezen.



Asimptomatična bakteriurija je po definiciji prisotnost bakterij v seču pri asimptomatičnem bolniku.<sup>13</sup>

*Simptomatska okužba* ali CAUTI je najpogostejši zaplet, povezan s prisotnostjo UK. Evropska prevalenčna raziskava bolnišničnih okužb je pokazala, da je imelo CAUTI 17,3 % bolnikov, kar te okužbe po pogostosti postavlja na tretje mesto.<sup>1</sup> Podatki ameriške prevalenčne raziskave pa jih z 12,9-odstotno pogostostjo postavljajo na četrto mesto.<sup>2</sup> Klinično se okužba kaže z dizurijo, bolečinami in občutljivim ledvenim poklepom, hematurijo in vročino.<sup>13,18</sup>

*Bakteriemija.* Približno 3 % CAUTI se zapletejo z bakteriemijo. Ker je uporaba UK zelo razširjena, so CAUTI najpogostejši vzrok sekundarne bakteriemije v bolnišnicah. Ocenjujejo, da 17 % bolnišničnih bakteriemij izvira iz UK. Tveganja pomenijo: moški spol, starost nad 65 let, predhodne bolezni, posebno predhodne okužbe sečil ter okužbe sečil, ki jih povzroča *Serratia marcescens*.<sup>18,19</sup> Klinično se bakteriemija kaže s sliko sepse, hude sepse ali septičnega šoka.

*Drugi infekcijski zapleti so:* gnojni uretritis, prostatitis ter perinefritični, vezikalni in uretralni abscesi. Neinfekcijski zapleti uporabe UK so: zapora UK zaradi krvnih strdkov ali kamnov, nastanek kamnov, krvavitve iz mehurja, perforacija mehurja s posledičnim peritonitisom in zožitve uretre.<sup>13,18</sup>

## ZDRAVLJENJE

Izkustveno zdravljenje je odvisno od časa (okužba doma/bolnišnična okužba) ter prejšnjih hospitalizacij. V večini primerov CAUTI pri bolnikih, ki se zdravijo na OIZ, gre za bolnišnične okužbe, ki jih pogosto povzročajo odporne bakterije, zato je zelo pomembna ustrezna izbira izkustvenega protimikrobnega zdravila. Povzročitelji se med seboj razlikujejo glede na lokalno epidemiologijo in geografsko področje. V Tabeli 3 so predstavljena slovenska priporočila za zdravljenje CAUTI.<sup>20</sup> Zdravljenje kandidurije je indicirano v primeru jasnih znakov okužbe sečil, pri nevtropeničnih bolnikih in pred urološkimi posegi.<sup>21</sup>

**Tabela 3: Slovenska priporočila za zdravljenje CAUTI.<sup>20</sup>**

BOLEZEN/BOLNIK/POVZROČITELJ	ANTIBIOTIK	TRAJANJE
gramnegativne bakterije, enterokoki	ampicilin 2 g/8 ur + gentamicin 5 mg/kg/24 ur	10–14 dni
kvasovke*	flukonazol	200 mg/24 ur
asimptomatična bakteriurija pri nosilcu UK	/	/
nosilec UK	glede na osamljeno bakterijo	5–7 dni, menjava UK pred začetkom zdravljenja

Legenda: CAUTI – z urinskim katetrom povezana okužba sečil; UK – urinski kateter.

\* Na oddelkih za intenzivno zdravljenje je med kvasovkami najpogostejši povzročitelj *C. glabrata*, zato je primeren izkustveni antimikotik eden iz skupine ehinokandinov.

Priporočila za izkustveno protimikrobno zdravljenje CAUTI temeljijo na merilu, da je manj kot 20 % povzročiteljev, ki so odporni proti izbrani učinkovini.<sup>20</sup> Po podatkih In-



štituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani iz leta 2014 temu merilu ustreza izkustveno zdravljenje s kombinacijo ampicilina in gentamicina. Opazamo, da so bakterije odporne predvsem proti ciprofloksacinu, še zlasti *P. aeruginosa* in nekatere druge enterobakterije (*K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*), zato se zdi, da izkustveno antibiotično zdravljenje s ciprofloksacinom ni (več) ustrezno (Tabela 4 in 5).<sup>22</sup>

**Tabela 4: Občutljivosti bakterij za antibiotike, UKC Ljubljana 2014: gramnegativne bakterije in nefermentativni bacili (% občutljivih).<sup>22</sup>**

	N	AM	AMC	TZP	CXM	CXT	CAF	FEP	ETP	IMP	CIP	LVX	GEN	AN	SXT
<i>E. coli</i>	3218	50,3	76	93,1	90,8	92,4	92,4	93,9	99,9	100	80,6	80,5	92,3	99	72,4
<i>K. pneumoniae</i>	750	/	80,1	83,1	82	86,1	85,2	86,1	98,3	99,7	81,5	81,9	91,7	98,6	78,4
<i>P. mirabilis</i>	611	57,6	78,1	95,6	97,5	97,9	97,7	98,8	100	88,3	73,5	75,9	87,7	99,1	60,9
<i>P. aeruginosa</i>	889	/	/	88,2	/	/	90,8	96,5	/	85,5	79,4	72,2	94,6	92,1	/
<i>A. baumannii</i>	101	/	/	/	/	/	/	/	/	59,4	44,6	44,6	58,4	57,4	70,3

Legenda: N – število prvih izolatov; AM – ampicilin; AMC – amoksisicilin/klavulanska kislina; TZP – piperacilin/tazobaktam; CXM – cefuroksim – parenteralni; CXT – cefotaksim; CAZ – ceftazidim; FEP – cefepim; ETP – ertapenem; IMP – imipenem; CIP – ciprofloksacin; LVX – levofloksacin; GEN – gentamicin; AN – amikacin; SXT – trimetoprim/sulfametoksazol; / – naravna odpornost ali ni testirano; \* naravno višja minimalna inhibitorna koncentracija imipenema.

**Tabela 5: Občutljivosti bakterij za antibiotike, UKC Ljubljana 2014: enterokoki (% občutljivih).<sup>22</sup>**

	N	AM	VAN	GHL	LZ	CIP	FM
<i>E. faecalis</i> (vse kužnine)	1483	98,3	99,9	73,8	99,9	/	/
<i>E. faecalis</i> (urin)	656	99,2	99,8	72,9	/	79,6	98,8
<i>E. faecium</i> (vse kužnine)	459	10	93,9	44,7	99,7	/	/
<i>E. faecium</i> (urin)	129	4,7	92,2	36,5	/	7,1	/

N – število prvih izolatov; AM – ampicilin; VAN – vankomicin; GHL – gentamicin, visoka koncentracija – delež izolatov z nizko stopnjo odpornosti (LLR – low level resistance); CIP – ciprofloksacin; FM – nitrofurantoin; / – ni testirano.

## PRIPOROČILA ZA PREPREČEVANJE CAUTI

Ker je večina CAUTI povezanih s časom, ko je vstavljen UK, je najpomembnejše v preprečevanju teh okužb omejitev uporabe UK ter upoštevanje smernic za njihovo rabo in trajanje. Vsakodnevno je treba preverjati, ali je UK še potreben.

Intervencijska raziskava je pokazala, da je stopnja CAUTI z upoštevanjem t.i. opomnika ter t. i. »stop navodila« v intervencijski skupini padla za 52 %. Tudi čas, ko je bil vstavljen UK, se je skrajšal za 37 %, kar je v praksi pomenilo 2,61 dneva krajšo uporabo UK.<sup>23</sup> Glede na priporočila CDC iz leta 2009 so indikacije za vstavev UK: akutna retencija seča, potreba po natančnem merjenju urnih diurez pri kritično bolnih, perioperativno pri nekaterih kirurških posegih (urološki posegi, dolgotrajna operacija, če je bolnik predoperativno prejel večje odmerke diuretikov, potreba po intraoperativnem merjenju urnih diurez), nega inkontinentnih bolnikov z obsežnimi sakralnimi in perianalnimi

ranami, pri bolnikih, ki potrebujejo dolgotrajno imobilizacijo (poškodbe hrbtenice, medenice, politravma), ter pri paliativni oskrbi neozdravljivo bolnih. Urinskega katetra ne uporabljamo pri oskrbovancih domov starejših občanov (DSO) z inkontinenco, za pridobitev sterilnega vzorca seča pri osebah, ki lahko zavestno urinirajo, ter dolgotrajno po operacijah, če ni indikacije.<sup>24</sup>

V Tabeli 6 so povzeta priporočila IDSA iz leta 2010, ki se nanašajo na preprečevanje CAUTI.

**Tabela 6: Priporočila IDSA za preprečevanje CAUTI.<sup>23</sup>**

PRIPOROČILO	MOČ PRIPOROČILA
UK vstavimo le, kadar je to indicirano.	AIII
Bolnišnica mora imeti smernice za uvajanje UK, seznam indikacij ter primerno izučen kader.	AIII
UK je treba odstraniti, takoj ko ni več potreben.	AII
Pri moških (brez kognitivnega upada) z minimalno rezidualno diurezo in potrebo po UK uporabimo kondomski UK.	AII
Intermitentna katetrizacija je priporočljiva alternativatrajni UK.	AIII (C I za kratkotrajno katetrizacijo)
Suprapubična katetrizacija je možna alternativa kratkotrajni katetrizaciji.	B I, C III
UK je treba vstavljati z aseptično tehniko v sterilnih okoliščinah.	B III
Priporočljiva je uporaba zaprtih drenažnih sistemov za preprečevanje bakteriurije in CAUTI.	AII in AIII
Sistemsko protimikrobno zaščito rutinsko odsvetujejo tako za kratkotrajne kot dolgotrajne katetrizacije.	A III in A II
Uporabo metenaminskih soli rutinsko odsvetujejo za intermitentno in suprapubično katetrizacijo ter pri dolgotrajno vstavljenih UK.	AII–III
Preparate brusnic rutinsko odsvetujejo za preprečevanje bakteriurije in CAUTI pri bolnikih z nevrogenim mehurjem.	A II
Dnevno čiščenje UK s povidonjodidom, srebrovimi preparati ali poliantibiotičnimi kremami odsvetujejo.	A I
Irigacijo UK s protimikrobnimi zdravili odsvetujejo.	A I (izjema so izbrani kirurški bolniki – C I)
Odsvetujejo spiranje UK s fiziološko raztopino.	B II
Profilaktično antibiotično zdravljenje ob uvajanju, odstranjevanju ali menjavi UK je odsvetovano.	A I – uvajanje B I – odstranjevanje A III – menjava
Rutinsko dodajanje antibiotikov v drenažno vrečko je odsvetovano.	A I
Odsvetovano je aktivno iskanje bakteriurije.	A I–II (izjema so nosečnice in bolniki pred urološkimi posegi – AIII)
Pred uvedbo protimikrobnega zdravljenja moramo odvzeti vzorce seča za mikrobiološke preiskave.	A III
Ob pojavu CAUTI pri bolniku, ki ima UK vstavljen več kot 14 dni, je treba UK zamenjati.	A I
Kadar je odziv na antibiotično zdravljenje dober, priporočajo 7-dnevno antibiotično zdravljenje oz. 10–14-dnevno, kadar je odziv počasnejši.	A III
Blažje okužbe lahko zdravimo 5 dni z levofloksacinom.	B III

Legenda: UK – urinski kateter; CAUTI – z urinskim katetrom povezana okužba sečil.

---

Po priporočilih IDSA je treba ob pojavu CAUTI pri bolniku, ki ima UK vstavljen več kot 14 dni, UK zamenjati.<sup>23</sup> Rezultati novejših raziskav pa kažejo, da je klinični izid bistveno boljši, če UK ob pojavu oz. sumu na CAUTI zamenjamo že bistveno prej, kar izvajamo tudi na našem OIZ.<sup>25</sup>

## SKLEPI

Ker so okužbe sečil, povezane z uporabo UK, med najpogostejšimi bolnišničnimi okužbami, ki povečujejo obolenost in umrljivost ter povečujejo stroške zdravljenja, je njihovo preprečevanje zelo pomembno. Najpomembnejši ukrep za preprečevanje bakteriurije in posledičnih CAUTI je omejitev rabe UK, kar pomeni da jih odstranimo, takoj ko niso več potrebni. V bolnišnicah in oddelkih potrebujemo time za preprečevanje okužb, ki nadzorujejo rabo UK, preverjajo pravilnost indikacij, trajanje uporabe UK ter spremljajo pogostnost zapletov. Preventiva CAUTI bo v prihodnosti verjetno zahtevala tudi vpeljava novih materialov, ki bodo preprečevali tvorbo biofilma.

## LITERATURA

1. Zarb P, Coignard B, Griskevicienne J, Muller A, Vankerckho ven Weist K, Goossens MM, Vaerenberg S, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill.* 2012; 17(46): pii 20316.
2. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldaus ZG, Dumyati G, Kainer MA, Lynfield R, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014; 370:1198–1208.
3. Nicolle LE. Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrobial Resistance and Infection Control.* 2014; 3:23.
4. Dedec MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morell G, Anttila A, Pollock DA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, Data Summary for 2011, Device-Associated Module. *Am J Infect Control* 2013; 41: 286–300.
5. Tedja R, Wentink J, O Haro JC, Thompson R, Sampathkumar P. Catheter-Associated urinary tract infections in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015; 36(11):1330–4.
6. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, Sievert DM, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012 – Device-associated module. *Am J Infect Control.* 2013; 41(12): 1148–66.
7. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, Gould C, Maragakis LL, Meddings J, Pegues DA, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014; 35(5):464–79.
8. Venhems P, Baratin D, Voirin N, Savey A, Cailat-Vallet E, Metzger MH, Lepape A. Reduction of urinary tract infections acquired in an intensive care unit during a 10-year surveillance program. *Eur J Epidemiol.* 2008; 23: 641–5.
9. Gastmeier P, Behne M, Schwab F, Geffers C. Benchmarking of urinary tract infection rates, experiences from the intensive care unit component of the German national nosocomial infections surveillance system. *J Hosp Infect.* 2011; 78: 41–4.
10. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 678–87.
11. Gikas A, Roubelaki M, Bagatzoumi-Pieridou D, Alexandrou M, Zinseri V, Dimitradis I, Krixtotakis EI. Device-associated infections in the intensive care units of Cyprus: results of the first national incidence study. *Infection.* 2010; 38: 165–71.
12. Klavs I, Kolman J, Lejko Zupanc T, Kevorkijan Kotnik B, Korošec A, Serdt M, Mreža SNPRBO. Prevalenca bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. In: 5. Baničevi dnevi: Okužbe, povezane z zdravstvom. Petrovec M ed. *Med Razgl.* 2013; 52 (6 Suppl): 11–6.
13. Fekete T, Calderwood SB, Bloom A. Catheter-associated urinary tract infection in adults. Dostopno na: <http://www.uptodate.com/contents/catheter-associated-urinary-tract-infection-in-adults>. Datum dostopa: 8. 12. 2015.
14. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34(1): 1–14.
15. Bursle EC, Dyer J, Looke DE, McDougall DA, Paterson DL, Playford EG. Risk factors for urinary catheter associated bloodstream infection. *J Infect.* 2015; 70(6): 585–91.
16. Mladenović J, Veljović M, Udovčić I, Lazić S, Segrt Z, Ristić P, et al. Catheter-associated urinary tract infection in a surgical intensive care unit. *Vojnosanit Pregl.* 2015; 72(10): 883–8.
17. CDC – Urinary tract infection (catheter-associated urinary tract infection (CAUTI) and non-catheter-associated urinary tract infection (UTI) and other urinary system infection (USI) events. Vir dostopen na: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/7pscCAUTIcurrent.pdf>.

- 
18. Zakotnik B. Okužbe sečil, povezane z zdravstvom. In: Beović B, Strle F, Čižman M, eds. Infektološki simpozij 2009; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD: Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center: Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta; 2009. p. 91–6.
  19. Saint S, Lipskey BA. Preventing catheter-related bacteriuria. *Arch Intern Med* 1999; 159: 800–8.
  20. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva, 2013.
  21. Padawer D, Pastukh N, Nitzan O, Labay K, Aharon I, Brodsky D, et al. Catheter-associated candiduria: Risk factors, medical interventions, and antifungal susceptibility. *Am J Infect Control*. 2015; 43(7): e19–22.
  22. Pirš M, Mueller-Premru M, Jevecica S, Križan-Hergouth V, Seme S, Švent-Kučina N. Letno poročilo o občutljivosti bakterij za antibiotike 1.4.–31. 12. 2014. Univerzitetni klinični center v Ljubljani. Ljubljana: Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2015. 1–20.
  23. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, et al. IDSA Guidelines – Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infections in adults: 2009 international clinical guidelines from the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625–63.
  24. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal KR, Kuntz G, Pegues AD and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. Dostopno na: [www.cdc.gov/hicpac/pdf/CAUTI/CAUTIguideline2009final.pdf](http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/CAUTI/CAUTIguideline2009final.pdf).
  25. Trautner BW. Management of catheter-associated urinary tract infection (CAUTI). *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23 (1): 76–82.

---

# MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA NAJPOGOSTEJŠIH OKUŽB VSADKOV

## MICROBIOLOGIC DIAGNOSIS OF MOST FREQUENT IMPLANT-ASSOCIATED INFECTIONS

Prof. dr. Katja Seme, dr. med.

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

Avtor za dopisovanje: prof. dr. Katja Seme, dr. med.,

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo,  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana,  
katja.seme@mf.uni-lj.si

**Ključne besede: vsadek, okužba, mikrobiološka diagnoza, kultura, sonikacija**

**Key words: implant, infection, microbiologic diagnosis, culture, sonication**

### IZVLEČEK

Diagnostika okužb vsadkov je kompleksna in v večini primerov ni preprosta. Mikrobiološka diagnostika, ki je samo en njen, sam po sebi nezadosten segment, je nujna ali vsaj zelo koristna za optimalno protimikrobno zdravljenje tovrstnih okužb. V prispevku so predstavljene najprimernejše kužnine in laboratorijske metode, ki jih uporabljamo v mikrobiološki diagnostiki okužb žilnih katetrov, umetnih srčnih zaklopk, likvorskih obvodov, sklepnih vsadkov in okužb sečil pri bolnikih s stalnim urinskim katetrom, ter dileme, s katerimi se srečujemo pri interpretaciji rezultatov.

### ABSTRACT

Diagnosis of implant-associated infections is complex and in most cases not easy. Microbiologic diagnosis, which represents its only one itself insufficient segment, is necessary or at least very beneficial for optimal antimicrobial therapy of implant-associated infections. The article reviews the most appropriate sample types and laboratory methods which are used in the microbiologic diagnosis of infection of vascular catheters, artificial heart valves, cerebrospinal fluid shunts and urinary tract infections in patients with indwelling urinary catheter, and the most important and frequent dilemmas which we are facing in results interpretation.

### UVOD

Medicinske vsadke, ki so raznovrstni nadomestki iz različnih umetnih materialov, v zadnjih desetletjih vse pogosteje oz. redno zelo uspešno uporabljajo na vedno več področjih medicine. Vsak vsadek v organizmu povečuje tveganje razvoja okužbe, saj kot tujek povzroči kronično vnetno reakcijo in slabi imunski odziv, hkrati pa je to površina, ki jo lahko naselijo mikroorganizmi, zlasti bakterije in glive, če pridejo v stik z njo. Okužbo

---

vsadka zato lahko povzroči tudi majhno število slabo virulentnih mikroorganizmov.<sup>1</sup> Po drugi strani pa vsaka prisotnost mikroorganizmov na vsadku še ne pomeni okužbe. Mikrobiološka diagnostika, ki je nujna ali vsaj zelo koristna za optimalno protimikrobno zdravljenje, je pri okužbah vsadkov samo en, sam po sebi nezadosten segment kompleksne diagnostične obravnave, ki v večini primerov ni preprosta. V mikrobiološki diagnostiki okužb vsadkov, zlasti pri metodah, ki temeljijo na kultiviranju, je velik problem biofilm, ki ga naredijo bakterije po pritrditvi na umetni material in so v njem zaščitene pred imunskim sistemom gostitelja in delovanjem protimikrobnih zdravil. Pri mikrobiološki diagnostiki okužb nekaterih vrst vsadkov so se že uspešno uveljavili postopki, s katerimi sproščamo bakterije iz biofilma in na ta način povečamo občutljivost dokaza povzročiteljev tovrstnih okužb.<sup>2</sup>

## DIAGNOSTIKA OKUŽB ŽILNIH KATETROV

Z ustreznim odvzemom krvi za hemokulture in obdelavo hemokultur lahko ugotovimo, ali je okužen kateter vzrok bakteriemije, ne da bi odstranili kateter. Zato lahko odvzamemo kvantitativne hemokulture skozi kateter in iz periferne vene in primerjamo količino bakterij iz obeh virov.<sup>3,4</sup> Če je v krvi, odvzeti skozi kateter, vsaj 5-krat več bakterij kot v periferni krvi, lahko s 94-odstotno občutljivostjo in 100-odstotno specifičnostjo sklepamo, da je vzrok bakteriemije okužen kateter.<sup>4</sup> Druga možnost je primerjava časa do pozitivnosti hemokulture, odvzete skozi kateter, in časa do pozitivnosti hemokulture, odvzete s periferije. Če je hemokultura, odvzeta skozi kateter, pozitivna vsaj 2 uri prej kot hemokultura, odvzeta s periferije, lahko s 94–96-odstotno občutljivostjo in 91–100-odstotno specifičnostjo sklepamo, da je okužen kateter izvor bakteriemije.<sup>5</sup> Pri tem je treba paziti, da skozi kateter in s periferije odvezamo enak volumen krvi, sicer rezultat ni relevanten. Žal večina medicinskih mikrobioloških laboratorijev teh metod ne izvaja (vsakodnevno).

Tradicionalne mikrobiološke metode, s katerimi kultiviramo konice žilnih katetrov, so sporne, saj jih lahko izvedemo samo, če kateter odstranimo/zamenjamo. Poleg tega v trenutku, ko dobimo rezultat, katetra ni več v žili, čeprav je bil izvor sepse.<sup>3,6</sup> Mikrobiološko preiskavo konice žilnega katetra izvajajo laboratoriji v okviru diagnostike katetrške sepse, praviloma na posebno zahtevo in samo, če so bile bolniku hkrati odvzete tudi hemokulture. Največkrat uporabljamo polkvantitativno metodo po Makiju, s katero petcentimetrsko konico katetra štirikrat povaljamo po površini krvnega agarja in kateter zavrzemo. S polkvantitativno metodo dokažemo bakterije/glive na zunanji površini konice katetra, ne pa v njegovi svetlini. Zato so razvili tudi kvantitativne modifikacije metode, s katerimi poskušamo s stresanjem ali krtačenjem svetline katetra dokazati še bakterije/glive v svetlini katetra. Kvantitativnih metod večina medicinskih mikrobioloških laboratorijev ne izvaja. Porast  $\geq 15$  kolonij pri polkvantitativni metodi in  $10^3$  kolonij pri kvantitativni kulturi konice katetra nakazuje možnost, da je konica katetra izvor bakteriemije oz. da gre za katetrsko sepso, če smo istega povzročitelja dokazali tudi v hemokulturah. Porast  $< 15$  kolonij pri polkvantitativni metodi oz.  $< 10^3$  kolonij pri kvantitativni kulturi konice katetra kaže na kontaminacijo oz. kolonizacijo katetra. Interpretacija kliničnega pomena prisotnosti bakterij/gliv na konici katetra ni mogoča brez rezultata hkrati odvzetih hemokultur.<sup>3,6</sup>

---

Pri sumu na okužbo vstopnega mesta žilnega katetra aspiriramo sveže iztisnjen gnojni izcedek, v katerem skušamo v mikrobiološkem laboratoriju s kultiviranjem dokazati povzročitelja okužbe.<sup>3,6</sup>

## DIAGNOSTIKA OKUŽB UMETNE SRČNE ZAKLOPKE

Osnovna preiskava v mikrobiološki diagnostiki okužbe umetne srčne zaklopke je hemokultura. Priporočen je odvzem dveh do treh setov hemokultur z dveh do treh različnih perifernih odvzemnih mest; če je le mogoče, pred uvedbo protimikrobnega zdravljenja.<sup>7-9</sup> Število setov hemokultur in čas, v katerem jih odvezamo, sta odvisna od resnosti bolnikovega stanja. Če gre za bolnika s hudo sepsa ali septičnim šokom, odvezamo dva seta hemokultur z različnih odvzemnih mest v eni uri. Če gre za kroničen ali subakuten klinični potek, odvezamo po priporočilih Britanskega združenja za antimikrobno kemoterapijo tri sete hemokultur z različnih odvzemnih mest v vsaj 6-urnih časovnih presledkih.<sup>7</sup> Če je le mogoče, krvi za hemokulture ne jemljemo iz katetra, razen če jemljemo parne vzorce krvi iz perifernih ven in žilnih katetrov zaradi hkratne diagnostike katetrse seapse. Ker je bakteriemija pri endokarditisu trajna in ne občasna, moramo biti pri interpretaciji pozitivnega rezultata iz samo enega od več odvzetih setov hemokultur zelo previdni.<sup>7-9</sup>

Po najnovejših smernicah Evropskega kardiološkega združenja je treba pri bolniku, pri katerem smo v hemokulturi dokazali povzročitelja endokarditisa, učinkovitost protimikrobnega zdravljenja preveriti tako, da mu 48–72 ur po začetku zdravljenja ponovno odvezamo hemokulture.<sup>9</sup>

Če so hemokulture pri bolniku z infekcijskim endokarditisom negativne, je smiselno opraviti serološko testiranje na bakterijo *Coxiella burnetii* in bakterije rodu *Bartonella*, čeprav so te redkeje povzročiteljice okužbe umetne srčne zaklopke. V primeru negativnih rezultatov je treba pretehtati smiselnost serološkega testiranja na okužbo s klamidijami, legionelo in mikoplazmo. Pri negativnih hemokulturah in realnem tveganju izpostavljenosti bruceli je treba razmisliti tudi o smiselnosti neposredne ali serološke diagnostike bruceloze.<sup>7-9</sup>

Med kirurškim posegom odstranjene vzorce okuženega tkiva ali septičnih embolusov, ki so zelo pomembni za histološko preiskavo, lahko pošljejo tudi v mikrobiološki laboratorij, da bi v njih dokazali povzročitelja okužbe.<sup>7,9,10</sup> V primeru okužb, ki so s kultivacijo negativne, poskušamo povzročitelja dokazati s širokospektralnimi molekularnimi množevalnimi metodami.<sup>7,9,10</sup>

## DIAGNOSTIKA OKUŽB LIKVORSKIH OBVODOV

Osnovna kužnina za mikrobiološko diagnostiko okužbe likvorskega obvoda je likvor, ki ga odvezamo iz sistema ventilov ali rezervoarja likvorskega obvoda.<sup>11,12</sup> Pri ventrikuloatrijskem obvodu obvezno odvezamo tudi hemokulture.<sup>11</sup> Kadar zaradi okužbe odstranimo likvorski obvod, je priporočljivo v mikrobiološki laboratorij v ločenih sterilnih posodah v kultiviranje poslati vse tri dele obvoda, in sicer proksimalni in distalni kateter ter sistem ventilov. Ob tem odvezamo tudi vzorec likvorja iz obvodnega rezervoarja, ki ga prav tako pošljemo na mikrobiološko preiskavo.<sup>11</sup>



---

Pri zunanjih likvorskih obvodih likvor jemljemo skozi temu namenjeno odvzemno mesto na obvodnem sistemu.

Iz vseh vzorcev likvorja vedno naredimo pregled razmaza, obarvanega po Gramu, in kulturo; po potrebi lahko pri negativnem rezultatu kulture uporabimo tudi molekularne metode.<sup>12</sup>

## DIAGNOSTIKA OKUŽB SKLEPNIH VSADKOV

Osnovne kužnine, primerne za mikrobiološko diagnostiko okužb sklepnih vsadkov, so sklepna tekočina, obprotezno tkivo, odvzeto med artroskopijo in/ali kirurškim zdravljenjem, ter odstranjeni sklepni vsadek. Če ima bolnik vročino in/ali gre za nenaden pojav simptomov in znakov okužbe sklepa, odvezamo tudi kri za hemokulture. Odvzem brisov za mikrobiološko diagnostiko okužb sklepnih vsadkov zaradi preslabe občutljivosti ni priporočljiv.<sup>2,13</sup>

Primarna mikrobiološka metoda, ki jo uporabljamo v diagnostiki okužb sklepnih vsadkov, je kultura. Lahko sicer naredimo tudi pregled razmaza vzorca, obarvanega po Gramu, ki je sicer najhitrejša metoda, vendar zaradi zelo nizke občutljivosti (0–27 %) in drugih boljših mikrobioloških metod v diagnostiki okužb sklepnih vsadkov nima velikega kliničnega pomena.<sup>2</sup>

Pri odvzemu sklepne tekočine je pomembno, da bolnik vsaj 14 dni pred odvzemom ni prejel protimikrobnega zdravljenja. Rezultati nekaj nedavnih raziskav kažejo, da je občutljivost osamitve povzročitelja iz sklepne tekočine večja (86–87 %), če sklepno tekočino ob odvzemu inokuliramo v hemokulturne stekleničke, kot če jo v sterilni epruveti pošljemo v laboratorij in tam zasadimo v trdna in/ali tekoča gojišča (50 %).<sup>14,15</sup>

Pri odvzemu obproteznega tkiva je zelo pomemben odvzem več, in sicer vsaj treh, optimalno pa petih do šestih obproteznih tkivnih vzorcev, saj nam število tkivnih vzorcev, v katerih dokažemo isti mikroorganizem, olajša interpretacijo in ključno pomaga pri opredeljevanju povzročitelja okužbe sklepnega vsadka.<sup>2,13</sup> Dokaz istega mikroorganizma v vsaj dveh obproteznih tkivnih vzorcih ali v pred-/medoperativno odvzetih kliničnih vzorcih je dokončni dokaz povzročitelja okužbe sklepnega vsadka. Upoštevati moramo izjemo, da je dokaz virulentnih mikroorganizmov, kot so *Staphylococcus aureus*, betahemolitični streptokoki in aerobni gramnegativni bacili, v enem samem vzorcu lahko klinično pomemben.<sup>2</sup>

Optimalen čas inkubacije obproteznih tkivnih vzorcev je 4 dni za aerobno inkubacijo in 7 dni za anaerobno inkubacijo. S podaljševanjem anaerobne inkubacije na 14 dni sicer nekoliko izboljšamo občutljivost za dokaz bakterij rodu *Propionibacterium*, vendar povečamo število poraslih kontaminantov in s tem poslabšamo specifičnost.<sup>2</sup>

Pred kratkim so raziskovalci z ameriške klinike Mayo objavili rezultate raziskave, v kateri so primerjali občutljivost in specifičnost inokulacije obproteznih tkivnih vzorcev v hemokulturne stekleničke z uveljavljeno inokulacijo v trdna in v tekoče gojišče.<sup>16</sup> S kultiviranjem obproteznih tkivnih vzorcev v hemokulturnih stekleničkah so v primerjavi s tradicionalnimi trdnimi in tekočim gojiščem izboljšali občutljivost za 47 % (92,1 vs. 62,6 %) in pomembno skrajšali čas do dokaza povzročitelja (srednji časi do pozitivnega



---

rezultata: aerobna hemokulturna steklenička 21 ur, anaerobna hemokulturna steklenička 23 ur, aerobni agar 41 ur, anaerobni agar 62 ur in tekoče gojišče 65 ur).<sup>16</sup>

V zadnjih letih sta se v mikrobiološki diagnostiki okužb sklepnih vsadkov uveljavila sonikacija odstranjenega vsadka in poskus dokaza povzročitelja okužbe v sonikatu s kulturo ali molekularnimi metodami.<sup>2</sup> Sonikacija je metoda, pri kateri odstranjen vsadek izpostavimo nizkofrekventnemu ultrazvoku. Ultrazvok bakterije iz biofilma na površini vsadka sprosti v tekočino, ki obdaja vsadek. Večina raziskav, ki so bile narejene v zadnjem desetletju, je pokazala, da je občutljivost kulture sonikata večja (62–94 %) kot občutljivost kulture obproteznih tkivnih vzorcev (54–88 %). Ugotovili so tudi, da je specifičnost boljša, če vsadek soniciramo v čvrsti posodi (81–100 %), kot v primeru sonikacije v vrečki (43–87 %). Občutljivost sonikacije je lahko odvisna od vrste sklepnega vsadka in je praviloma boljša za kolčne in kolenske kot za ramenske vsadke.<sup>2</sup>

V zadnjem času v mikrobiološki diagnostiki okužb sklepnih vsadkov vse pogosteje preverjajo tudi uporabnost molekularnih metod. Teoretično bi morale imeti molekularne metode zaradi hitrejšje izvedbe in boljše občutljivosti prednost pred tradicionalnimi metodami, še zlasti pri bolnikih, ki so že prejeli protimikrobno zdravljenje.<sup>2</sup> Možna sta dva pristopa, in sicer širokospektralna verižna reakcija s polimerazo (PCR) za pomnoževanje gena za 16S rRNA in hkratni (multipleks) PCR, s katerim zaznavamo več najpogostejših povzročiteljev okužb sklepnih vsadkov v eni sami reakciji PCR s kombinacijo več začetnih oligonukleotidov, značilnih za te povzročitelje.<sup>2</sup> Molekularne metode uporabljajo na vzorcih sklepne tekočine in obproteznega tkiva ter na sonikatih. Rezultati dosedanjih raziskav si deloma nasprotujejo in večinoma ne potrjujejo teoretičnega potenciala teh diagnostičnih metod. V nekaterih okoljih izboljšajo občutljivost v primerjavi s kulturo; v številnih okoljih je poudarjen problem slabe specifičnosti molekularnih metod v primerjavi s kulturo. Zaradi nedosledne uporabe enotne definicije okužbe sklepnega vsadka je primerjava rezultatov različnih raziskav težka.<sup>2</sup> Za zdaj ne poznamo optimalnega protokola za molekularno dokazovanje povzročiteljev okužb sklepnih vsadkov, kultura pa ostaja metoda izbora v mikrobiološki diagnostiki tovrstnih okužb.

## DIAGNOSTIKA OKUŽB SEČIL PRI BOLNIKU S STALNIM URINSKIM KATETROM

Pri sumu na okužbo sečil pri bolniku s stalnim urinskim katetrom (SUK) opravimo za dokaz povzročitelja pred začetkom zdravljenja kvantitativno urinokulturo, pri sistemskih simptomih in znakih pa odvezamo tudi hemokulturo. Vzorca seča za laboratorijske preiskave nikoli ne jemljemo iz urinske vrečke, ampak z odvzemnega mesta na drenažni cevi, ki je namenjeno temu.<sup>3, 17, 18</sup>

Pri bolnikih s SUK je prednostni način za odvzem vzorca seča za urinokulturo zamenjava katetra in odvzem vzorca iz sveže vstavljenega katetra.<sup>17, 18</sup>

Vzorec seča za mikrobiološke preiskave hranimo pri + 4 °C, obdelati pa ga je treba v največ 24 urah.

Za simptomatskega bolnika s SUK večina smernic navaja merilo, da gre za okužbo sečil, kadar je koncentracija vsaj ene bakterijske vrste v ustreznem odvzetem vzorcu urina vsaj 10<sup>3</sup> enot (bakterijskih/glivnih), ki tvorijo kolonije (angl. *colony forming units*, CFU), na

---

mL. Enako interpretacijsko merilo velja tudi za seč, dobljen s prostim mokrenjem pri simptomatskem bolniku, pri katerem je bil kateter odstranjen v predhodnih 48 urah. Nekatere smernice upoštevajo za okužbo sečil pri bolniku s SUK tudi nižjo koncentracijo, in sicer vsaj  $10^2$  CFU/mL prevladujočega mikroorganizma.<sup>17</sup>

## SKLEP

Okužbe so pomemben zaplet sicer izjemno uspešnih in koristnih posegov, s katerimi na različnih področjih medicine vstavljamo vsadke z namenom nadomestitve oz. ohranitve različnih funkcij, ki jih je organizem izgubil zaradi bolezenskega procesa ali poškodbe. Diagnostika okužb vsadkov je zelo kompleksen proces. V njenem okviru je mikrobiološka diagnostika samo eden od pomembnih segmentov, s katerim želimo dokazati povzročitelja/-e okužbe, opredeliti njegovo občutljivost za protimikrobna zdravila in s tem optimizirati zdravljenje. Predvsem zaradi nastajanja biofilmov na vsadkih ni mikrobiološka diagnostika povzročiteljev okužb vsadkov niti preprosta niti optimalna. Rezultatov mikrobioloških preiskav ne moremo interpretirati samostojno, torej brez poznavanja bolnikovega kliničnega stanja, vseh kliničnih parametrov in rezultatov ostalih diagnostičnih preiskav.

## LITERATURA

1. Mueller-Premru M. Povzročitelji okužb vsadkov in njihove posebnosti. In: Poljak M, ed. Okužbe vsadkov. Zbornik predavanj; 2004 oktober 8.–9.; Valdoltra, Slovenija. Ljubljana: Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD; 2004.
2. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27 (2): 302–45.
3. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB Jr, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis.* 2013; 57 (4): e22–e121.
4. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 451–66.
5. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 18–25.
6. Baron EJ. Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, et al, eds. *Manual of clinical microbiology.* Washington DC: ASM Press; 2015. p. 270–315.
7. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67 (2): 269–89.
8. Thuny F, Grisoli D, Cautela J, Riberi A, Raoult D, Habib G. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *Can J Cardiol.* 2014; 30 (9): 1046–57.
9. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015; 36 (44): 3075–128.
10. Nataloni M, Pergolini M, Rescigno G, Mocchegiani R. Prosthetic valve endocarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010; 11 (12): 869–83.
11. Gutiérrez-González R, Boto GR, Pérez-Zamarrón A. Cerebrospinal fluid diversion devices and infection. A comprehensive review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31 (6): 889–97.
12. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 (9): 1267–84.
13. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56 (1): e1–e25.
14. Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, Kerry RM, Hamer AJ, Norman P, Stockley I. Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006; 21: 221–6.
15. Font-Vizcarra L, Garcia S, Martinez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2238–43.

- 
16. Peel TN, Dylla BL, Hughes JG, Lynch DT, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, Mandrekar JN, Patel R. Improved diagnosis of prosthetic joint infection by culturing periprosthetic tissue specimens in blood culture bottles. *MBio* 2016; 7 (1). pii: e01776–15.
  17. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50 (5): 625–63.
  18. Chenoweth CE, Gould CV, Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2014; 28 (1): 105–19.

---

# VEČKRATNO ODPORNE PO GRAMU NEGATIVNE BAKTERIJE NA ODDELKU ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

## MULTIDRUG-RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN THE INTENSIVE CARE UNIT

---

**Natalija Planinc Strunjaš, dr. med.**

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

---

**Asist. Mateja Pirš, dr.med**

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

**Ključne besede:** kritično bolni, protimikrobna odpornost, enterobakterije, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*

**Keywords:** critically ill, antimicrobial resistance, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*

### IZVLEČEK

Okužbe s po Gramu negativnimi bakterijami pri bolnikih na oddelkih za intenzivno zdravljenje so velik problem v zdravstvu sploh. Vplivajo na povečano obolevnost in smrtnost bolnikov, obenem pa povzročajo tudi velike stroške zdravljenja. Pojav in naraščanje odpornosti tovrstnih bakterij proti trenutno dostopnim antibiotikom ter pomanjkljiv razvoj novih, učinkovitih antibiotikov pomenijo novo grožnjo, s katero se spopadamo v zadnjih desetletjih.

### ABSTRACT

Infections caused by gram-negative bacteria in intensive care units represent a global healthcare problem. These infections increase morbidity and mortality of patients, increasing overall hospital costs. The emergence and rise of resistance of these bacteria to currently available antibiotics, accompanied by deficient development of new, effective antibiotics, represent a new threat we are facing in recent decades.

### UVOD

Okužbe so eden poglobitnih dejavnikov, ki vpliva na preživetje in tudi na stroške zdravljenja bolnikov na oddelkih za intenzivno zdravljenje (OIZ). Povzročajo jih tako po Gramu pozitivne kot po Gramu negativne bakterije (GNB). V zadnjih desetletjih opaža-

---

mo, da prevzemajo v pogostnosti prednost okužbe, ki jih povzročajo po Gram negativne bakterije.<sup>1</sup>

Po podatkih raziskave EPIC II, objavljene leta 2009, je pogostnost okužb na OIZ pri bolnikih z ležalno dobo več kot 7 dni tudi do 70 %; v 62 % so povzročitelji okužb GNB, med njimi najpogosteje *Pseudomonas* spp. (20 %) in *Escherichia coli* (16 %). Okužbe s *Pseudomonas* spp. in *Acinetobacter* spp. so prepoznane kot neodvisni dejavniki tveganja večje bolnišnične smrtnosti. Povezujemo jih z okužbami osrednjih žilnih katetrov, pljučnicami, povezanimi z umetnim predihavanjem, okužbami sečil pri bolnikih s stalnim urinskim katetrom in okužbami kirurških ran.<sup>2</sup>

## EPIDEMIOLOGIJA PO GRAMU NEGATIVNIH BAKTERIJ NA OIZ

V preteklosti so na OIZ prevladovale okužbe s po Gramu pozitivnimi bakterijami, pri katerih smo spremljali prve pojave odpornosti povzročiteljev (npr. proti meticilinu odporen zlati stafilokok, MRSA). To je vodilo v razvoj številnih ukrepov z namenom preprečevanja širjenja teh mikroorganizmov in v razvoj novih antibiotikov, s katerimi smo precej učinkovito omejili katastrofalne posledice, ki so se napovedovale.<sup>3,4</sup>

Tehtnica se je pozneje nagnila na stran GNB in nas z neustavljivim naraščanjem odpornosti postavila pred novo preizkušnjo.

Pojav večkratno odpornih sevov *Pseudomonas aeruginosa* in enterobakterij, ki izločajo betalaktamaze širokega spektra (angl. *extended-spectrum beta-lactamase*, ESBL), je vodil v povečano porabo antibiotikov s širokim spektrom delovanja.<sup>5</sup> Čezmerno predpisovanje antibiotikov, kot so piperacilin s tazobaktamom, karbapenemi in fluorokinoloni, pogosto v kombinaciji s suboptimalnimi ukrepi bolnišnične higiene, pa je posledično vodilo v nadaljevanje razvoja odpornosti GNB in s tem še dodatno omejilo terapevtske možnosti.<sup>6</sup> Velik selekcijski pritisk je pripeljal do pojava sevov *Acinetobacter baumannii*, odpornih proti večini ali celo vsem razpoložljivim antibiotikom, in do večkratno odpornih sevov *P. aeruginosa*, podobno pa se je zgodilo tudi z enterobakterijami.<sup>7</sup>

Tako se v zadnjem času ne srečujemo le z izrazom »večkratno odporne bakterije« (VOB; angl. *multidrug-resistant*, MDR), ki označuje izolate, odporne proti najmanj enemu antibiotiku v treh ali več kategorijah antibiotikov. Vedno pogosteje se srečujemo z izrazom »široko odporne bakterije« (angl. *extensively drug-resistant*, XDR), ki označuje izolate, občutljive za le eno ali dve kategoriji antibiotikov, in izrazom »vseodporne bakterije« (angl. *pan-drug-resistant*, PDR), ki označuje izolate, odporne proti vsem kategorijam antibiotikov in z izčrpanimi možnostmi protimikrobnega zdravljenja.<sup>8</sup>

Z namenom ozaveščanja strokovne javnosti o globalni grožnji bakterijske odpornosti se je leta 2008 v literaturi pojavil akronim ESKAPE (pozneje pa ESCAPE), ki je zajel imena najbolj problematičnih bakterij: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, (*Clostridium difficile*), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Enterobacter* spp.<sup>9</sup>

Prepoznava sepse kot glavnega vzroka smrti bolnikov zaradi okužbe je vodila v razvoj obsežnih priporočil z namenom izboljšanja preživetja. Ključni dejavnik priporočil je zgodnja uvedba ustreznega izkustvenega protimikrobnega zdravila, saj vsaka ura zamude ali neustreznega izkustvenega zdravljenja zviša smrtnost za 7,6 %.<sup>10</sup>

---

Predvsem zaradi okužbe z VOB je izbira izkustvenega zdravljenja pogosto neustrezna: to povzroči zamudo pri učinkovitem zdravljenju, ki ima lahko pri hudi okužbi, predvsem pri bolnikih z imunskimi motnjami, katastrofalne posledice.<sup>11</sup> Hitro izkustveno zdravljenje je za bolnika zelo pomembno, vendar ima dve hudi pomanjkljivosti. Prvič: lahko je napačno. In drugič: z mislijo na VOB uporabimo zelo širokospektralne protimikrobne učinkovine, s čem ustvarjamo močan selekcijski pritisk s posledičnim razvojem novih odpornih mikrobov. Delna rešitev je hitra mikrobiološka diagnostika, ki vključuje tudi mikrobiološke molekularne metode in čim bolj skrajša obdobje izkustvenega zdravljenja.<sup>12</sup>

Za zdravljenje okužb, povzročenih z večkratno odpornimi GNB, imamo na razpolago vedno bolj omejeno število učinkovitih antibiotikov. Zdravila, ki še ostajajo, so pogosto bolj toksična, manj učinkovita, na voljo je manj kliničnih raziskav o učinkovitosti in indikacijah, zato so uspehi zdravljenja slabši.<sup>13</sup>

Rezultati raziskav so pokazali, da imajo bolniki z okužbami, povzročenimi z večkratno odpornimi sevi *P. aeruginosa*, 2–5 krat večjo smrtnost v primerjavi s pacienti, ki so bili zdravljeni zaradi okužbe, povzročene z dobro občutljivimi sevi *P. aeruginosa*.<sup>14</sup>

Okužbe, povzročene z večkratno odpornimi sevi *A. baumannii*, se najpogosteje pojavljajo na OIZ in so povezane z veliko smrtnostjo (36 %), podaljšanim zdravljenjem na OIZ (17 vs. 11 dni) v primerjavi z zdravljenjem bolnikov, ki niso imeli okužbe z večkratno odpornim sevom *A. baumannii*, ter slabšim funkcionalnim statusom po odpustu iz bolnišnice.<sup>15</sup>

Še posebej je zaskrbljujoče hitro naraščanje pojavnosti večkratno odpornih enterobakterij, ki izločajo ESBL, v zadnjem obdobju pa tudi karbapenemaze, katerih epidemiološko najpomembnejši kodirajoči geni so na mobilnih elementih (npr. plazmidih) in se lahko prenašajo med različnimi bakterijskimi vrstami.<sup>7</sup>

*K. pneumoniae*, ki izločajo karbapenemaze, so neodvisen dejavnik tveganja večje bolnišnične smrtnosti.<sup>16</sup>

Leta 2009 je Vincent s sod. objavil drugo enodnevno Evropsko prevalenčno raziskavo okužb na OIZ, ki je zajela 1.265 OIZ z vsega sveta in 13.796 bolnikov. Izsledki so pokazali, da so bile na prvem mestu okužbe dihal (64 %), sledile so okužbe v trebuhu (20 %), okužbe krvi (15 %) in sečil (14 %). V 62 % so bile iz kliničnih kužnin osamljene GNB, med njimi najpogostejše *Pseudomonas* spp. (20 %) in *E. coli* (16 %). Pri bolnikih z ležalno dobo več kot 7 dni pred izvedbo raziskave je pojavnost okužb znašala več kot 70 %. Podatki o odpornosti izolatov niso bili zajeti v raziskavo, okužbe s *Pseudomonas* spp. in *Acinetobacter* spp. pa so bile prepoznane kot neodvisni dejavniki tveganja večje bolnišnične smrtnosti.<sup>2</sup>

Leta 2010 je Kallen s sod. objavil raziskavo, s katero so želeli opredeliti pojavnost večkratno odpornih GNB v ZDA. Podatke je zbrala Nacionalna mreža za varnost zdravstvene oskrbe (angl. *National Healthcare Safety Network, NHSN*) ameriškega Centra za obvladovanje in preprečevanje bolezni (angl. *Center for Disease Control and Prevention, CDC*) od leta 2006 do 2008. Zbranih je bilo 13.003 GNB, ki so bile povzročiteljice okužb osrednjih žilnih katetrov, pljučnic, povezanih z umetnim predihavanjem, okužb sečil in okužb kirurških ran. Na OIZ je bilo 67 % vseh GNB, od tega je bilo 10 % *P. aeruginosa*,

---

15 % *K. pneumoniae* in 60 % *A. baumannii*, ki so spadale med VOB. Manjši delež so sestavljali izolati XDR (*P. aeruginosa* 2 %, *A. baumannii* 34 % in *K. pneumoniae* 7 %). Ugotavljali so razlike med pogostnostmi posameznih okužb glede na povzročitelja. Največ pljučnic, povezanih z umetnim predihavanjem, je povzročal *A. baumannii*, najredkeje pa je bil povzročitelj okužb sečil (50 % vs. 16 %); ravno obraten vzorec se je pokazal pri večkratno odporni *K. pneumoniae*.<sup>17</sup>

Po podatkih EARS-Net za leto 2012 je bila v evropskih državah večina izolatov *E. coli* in *K. pneumoniae* odporna proti vsaj eni skupini antibiotikov, prisotne pa so bile tudi kombinacije odpornosti proti cefalosporinom 3. generacije, fluorokinolonom in aminoglikozidom. Velika pojavnost ESBL-pozitivnih sevov enterobakterij in sposobnost širjenja odpornosti proti karbapenemom vodita v čedalje bolj pogosto pojavljanje sevov, ki so občutljivi le za kolistin. Odpornost proti karbapenemom in več različnim skupinam antibiotikov je pogosta tudi pri *P. aeruginosa* in *Acinetobacter* spp. Preteča nevarnost pa je razvoj odpornosti proti kolistinu (plazmidno kodirana odpornost proti kolistinu preko *mcr-1* gena), o čemer poročajo iz Kitajske, Kanade, Danske in Nemčije.<sup>18</sup>

Tudi v Sloveniji se srečujemo z enakim pojavom. V letu 2011 smo prvič dokazali prisotnost karbapenemaze. V letih 2010–2013 smo po podatkih Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) dosegli 31-odstotni porast deležev izolatov *E. coli* z ESBL. Delež ESBL pri *K. pneumoniae* je bil stabilen (20 %), odpornost proti karbapenemom pa redka; proti imipenemu ni dosegala 1 %. Kljub temu je bil leta 2014 in 2015 v Sloveniji ugotovljen prvi izbruh okužb z enterobakterijami, ki izločajo karbapenemaze (Pirš M, Lejko Zupanc T, neobjavljeni podatki).

Deleži izolatov *P. aeruginosa*, občutljivih za karbapeneme, so bili večinoma stabilni, občutljivost za imipenem se je zmanjšala z 90 na 85 %. Odpornost *P. aeruginosa* proti karbapenemom je večinoma posledica kombinacij različnih mehanizmov odpornosti in ni posledica izločanja karbapenemaz, zaradi česar so ti izolati pogosto občutljivi za ostale betalaktamske antibiotike. Na OIZ v dveh slovenskih regijah smo imeli tudi več izbruhov okužb z bakterijo *P. aeruginosa*, odporno proti karbapenemom.<sup>19, 20</sup>

*A. baumannii* je bakterija, ki je naravno odporna proti številnim antibiotikom. Deleži izolatov, občutljivih za ciprofloksacin in trimetoprim-sulfametoksazol, so bili med letoma 2010 in 2013 stabilni (60 % in 80 %), vendar se je zelo zmanjšal delež izolatov, občutljivih za karbapeneme (s 94 na 80 %). Odpornost proti karbapenemom je pri *A. baumannii* praviloma posledica izločanja karbapenemaz. Leta 2012 je bilo v Sloveniji 18 % izolatov, ki so bili odporni proti imipenemu. Od jeseni 2011 naprej opazamo izbruhe na različnih OIZ v osrednjeslovenski regiji s prenosi v druge slovenske regije in lokalnim širjenjem v drugih regijah.<sup>21-23</sup>

Na OIZ Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana smo v letih 2007–2014 imeli 449 izolatov večkratno odpornih GNB, ki so bile izolirane iz kliničnih in nadzornih kužnin. V 49,8 % je bila osamljena *K. pneumoniae* ESBL (45,8 % v kliničnih kužninah), sledila je *E. coli* ESBL z 21,4 % (13,1 % v kliničnih kužninah). *K. pneumoniae*, odporna proti karbapenemom, je bila osamljena v 6,2 % (4,4 % v kliničnih kužninah), *P. aeruginosa*, odporen proti karbapenemom, v 17,3 % (29,1 % v kliničnih kužninah) in *A. baumannii*, odporen proti karbapenemom, v 4,6 % (6,4 % v kliničnih kužninah).



---

Podatke o številu izolatov *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa* in *A. baumannii*, ki smo jih iz kliničnih in nadzornih vzorcev OIZ Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana osamili v letih 2007–2014 na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) Medicinske fakultete v Ljubljani, smo zbrali retrospektivno iz laboratorijskega informacijskega sistema.

Upoštevani so bili vsi prvi osamljeni sevi posamezne bakterijske vrste pri bolniku in ponovni osamljeni sevi, če je prišlo do pojava vmesne občutljivosti ali odpornosti proti izbranemu antibiotiku.

## **DEJAVNIKI TVEGANJA ZA OKUŽBO Z VEČKRATNO ODPORNIMI PO GRAMU NEGATIVNIMI BAKTERIJAMI**

V boju proti okužbam, povzročeni z večkratno odpornimi GNB, se kažejo velika prizadevanja za prepoznavo bolnikov z večjim tveganjem za tovrstne okužbe. Številne raziskave so prepoznale dejavnike tveganja, kot so starost nad 65 let, predhodna hospitalizacija ali bivanje v negovalnih ali oskrbovalnih ustanovah, predhodno kirurško zdravljenje, zdravljenje na OIZ, pridružene kronične bolezni in izpostavljenost različnim kategorijam antibiotikov širokega spektra.<sup>24</sup> Leta 2005 je Ameriško združenje za infekcijske bolezni v sodelovanju z Ameriškim torakalnim združenjem objavilo priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnico, povezano z zdravstvom. Med priporočili so opredelili dejavnike tveganja za okužbo z VOB. Ti vključujejo predhodno antibiotično zdravljenje (v 3 mesecih), predhodno hospitalizacijo (> 2 dneva v zadnjih 3 mesecih), trajanje trenutne hospitalizacije (≥ 5 dni), večjo prevalenco VOB v skupnosti ali na bolnišničnem oddelku, kjer pacient biva, bivanje v negovalni ali oskrbovalni ustanovi, zdravljenje z infuzijami na domu, kronično dializo (v 30 dneh), oskrbo ran na domu, prisotnost družinskega člana, ki je nosilec VOB, in imunsko oslabelost. Pet let pozneje je Nsair s sod. objavil opazovalno raziskavo, ki je pokazala, da imajo ti dejavniki tveganja veliko občutljivost in veliko negativno napovedno vrednost (89 % in 96 %), obenem pa majhno specifičnost in majhno pozitivno napovedno vrednost (39 % in 18 %). Obenem so izsledki raziskave potrdili predhodno antibiotično zdravljenje, bivanje v negovalnih ali oskrbovalnih ustanovah in predhodno hospitalizacijo kot neodvisne dejavnike tveganja za okužbo ali kolonizacijo z VOB ob sprejemu na OIZ.<sup>25</sup>

## **SKLEP**

Pri bolnikih na OIZ prevladujejo okužbe z GNB. Naraščanje odpornosti in čedalje bolj omejene možnosti zdravljenja pa vodijo v večjo umrljivost, daljši čas hospitalizacije na OIZ in tudi večje stroške zdravljenja. Poznavanje dejavnikov tveganja in epidemioloških okoliščin po svetu in doma ter njihovo upoštevanje v vsakdanji klinični praksi sta ključnega pomena za preprečevanje širjenja odpornosti in izboljšanje preživetja bolnikov na OIZ.

## **LITERATURA**

1. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care*. 2013; 17 (2): R65.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302 (21): 2323–9.



3. Bassetti M, Nicolau DP, Calandra T. What's new in antimicrobial use and resistance in critically ill patients? *Intensive Care Med.* 2014; 40 (3): 42–6.
4. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control.* 2004; 32 (8): 470–85.
5. Kanj SS, Kanafani ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mayo Clinic Proceed Mayo Clinic.* 2011; 86: 250–9.
6. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 439–48.
7. Schwaber MJ, Carmeli Y. Carbapenem resistant Enterobacteriaceae: A potential threat. *JAMA.* 2008; 300 (24): 2911–3.
8. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (3): 268–81.
9. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Badbugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48 (1): 1–12.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41 (2): 580–637.
11. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: variability by site of infection. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1375–80.
12. Triglav T, Seme K. Sodobne mikrobiološke metode za izboljšanje predpisovanja antibiotikov. V: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Infektološki simpozij 2015; Sekcija za kemoterapijo: 148–52.
13. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: The re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 589–601.
14. Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, Fishman NO. Imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates: Risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27: 893–900.
15. Abbo A, Carmeli Y, Navon-Venezia S, Siegman-Igra Y, Schwaber M. Impact of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* on clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26: 793–800.
16. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 1180–5.
17. Kallen AJ, Hidron AI, Patel J, Srinivasan A. Multidrug resistance among Gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006–2008. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31: 528–31.
18. Falgenhauer L, Waezsada SE, Yao Y, Imirzalioglu C, Käsbohrer A, Roesler U, et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. *Lancet Infect Dis.* 2016. pii: S1473-3099(16)00009-8.
19. Andrej Golle, Sandra Janežič, Maja Rupnik, Božena Kotnik Kevorkijan, Robert Pogorevc, Slavica Lorenčič Robnik. Pojav in vrste karbapenemaz pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa* v mariborski regiji. V: 5. Baničevi dnevi. Okužbe, povezane z zdravstvom. Ljubljana: Medicinski razgledi 2013; 52: S 6: 129–38.
20. Darja Vidmar Vovko, Mateja Pirš, Tjaša Cerar Kišek, Manica Mueller - Premru, Katja Seme, Veronika Križan Hergouth, et al. Pojav in vrste karbapenemaz pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa* v Osrednjeslovenski regiji. V: 5. Baničevi dnevi. Okužbe, povezane z zdravstvom. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2013; 52: S 6: 139–48.
21. Štrumbelj I. Trendi bakterijske odpornosti v Sloveniji. V: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Infektološki simpozij 2015; Sekcija za kemoterapijo: 59–70.
22. Štrumbelj I, Manica Mueller - Premru, Mateja Pirš, Katja Seme. Odpornost izbranih po Gramu negativnih bakterij – na pragu poantibiotične dobe. V: 5. Baničevi dnevi. Okužbe, povezane z zdravstvom. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2013; 52: S 6: 99–08.
23. Mateja Pirš, Tjaša Cerar Kišek, Mateja Logar, Tatjana Mrvič, Katja Seme, Manica Mueller - Premru et al. Karbapenemaze pri *Acinetobacter baumannii* – izbruh v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana in prenosi v druge bolnišnice. V: 5. Baničevi dnevi. Okužbe, povezane z zdravstvom. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2013; 52: S 6: 149–59.
24. Maragakis, L. Recognition and prevention of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in the intensive care unit. *Critical Care Medicine;* 2010; 38 (8 Suppl): S 345–51.
25. Nseir S, Graillès G, Soury-Lavergne A, Minacori F, Alves I, Durocher A. Accuracy of American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America criteria in predicting infection or colonization with multidrug-resistant bacteria at intensive-care unit admission. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 902–8.

---

# OBVLADOVANJE IN ZDRAVLJENJE OKUŽB S PO GRAMU NEGATIVNIMI BAKTERIJAMI, ODPORNIMI PROTI KARBAPENEMOM – KATERE MOŽNOSTI NAM ŠE OSTANEJO?

*MANAGEMENT AND TREATMENT OF INFECTIONS CAUSED BY  
GRAM-NEGATIVE BACTERIA RESISTANT TO CARBAPENEMS—  
WHAT OPTIONS WE HAVE LEFT?*

---

**Doc. dr. Mateja Logar, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana.  
mateja.logar@kclj.si

**Ključne besede:** odpornost proti karbapenemom, karbapenemaze, bolnišnična  
higiena, zdravljenje

**Key words:** carbapenem resistance, carbapenemases, infection control, treatment

## IZVLEČEK

Pojavnost po Gramu negativnih bacilov, odpornih proti karbapenemom, narašča po celem svetu, kar pomeni veliko grožnjo za celotno javno zdravstvo. Trenutni klinični podatki o priporočilih za zdravljenje temeljijo na retrospektivnih, opazovalnih raziskavah in opisih posameznih primerov. Obstoječi podatki podpirajo kombinirano protimikrobno zdravljenje, če gre za hude okužbe, ki jih povzročajo po Gramu negativni bacili, odporni proti karbapenemom. V različnih režimih uporabljajo kombinacije kolistina, karbapenemov, tigeciklina, aminoglikozidov in fosfomicina. Novi zaviralci betalaktamaz pomenijo novo možnost zdravljenja teh okužb.

S strogimi in takojšnjimi ukrepi bolnišnične higiene, ki vključujejo tudi iskanje stikov in dejavno iskanje nosilcev, lahko omejimo širjenje po Gramu negativnih bacilov, odpornih proti karbapenemom.

## ABSTRACT

The prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli is on the rise worldwide, posing a major public health threat. Current clinical evidence for treatment guidance is limited and based on retrospective observational studies and case reports. Existing data support the use of combination antimicrobial therapy for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. Combination regimens include colistin, carbapenems, tigecyclin, aminoglycosides, and fosfomycin. Novel  $\beta$ -lactamase inhibitors may also have a role in future treatment options.

---

Strict and quick infection control measures as well as contact tracing and active screening are needed to limit the spread of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli.

## UVOD

Proti karbapenemom odporne enterobakterije postajajo vedno večja zdravstvena težava tako za zdravnike kot za bolnike in javnozdravstveni sistem. V zadnjih letih se te bakterije uspešno širijo po evropskih državah.<sup>1</sup> V preteklosti je bila odpornost proti karbapenemom problem predvsem pri *Pseudomonas* spp. in *Acinetobacter* spp. Sedaj pa so proti tem in številnim drugim antibiotikom odporne tudi *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. in ostale bakterije, ki jih uvrščamo med enterobakterije. Medtem ko *K. pneumoniae* povzroča predvsem bolnišnične okužbe dihal, sečil in prebavil, ostaja *E. coli* najpogostejša povzročiteljica okužb sečil v domačem okolju.<sup>2</sup>

Hude okužbe, kot so pljučnica, sepsa, okužbe, povezane z osrednjimi žilnimi katetri, okužbe v trebuhu, okužbe kirurške rane in okužbe sečil, ki jih povzročajo bakterije, odporne proti karbapenemom, povzročajo po podatkih iz literature veliko smrtnost, ki se giblje okrog 40 %.<sup>3,4</sup>

Z večanjem števila odpornih sevov se zdravniki pogosto znajdemo pred vprašanjem, kaj nam še ostane na razpolago za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo bakterije, odporne proti številnim antibiotikom. Čeprav so se v preteklosti s temi težavami srečevali predvsem zdravniki na oddelkih za intenzivno zdravljenje (OIZ), pa to v zadnjih letih velja tudi za zdravnike na primarnem nivoju.

## KARBAPENEMAZE

Pred letom 2000 je bila odpornost proti karbapenemom predvsem posledica kombinacije betalaktamaz z razširjenim spektrom ali AmpC-betalaktamaz in pomanjkanja porinov v zunanji membrani.<sup>5</sup> Konec prejšnjega stoletja so pri *K. pneumoniae* začeli opaziti prisotnost nove vrste encimov betalaktamaz, ki so razgrajevale karbapeneme (KPC – *K. pneumoniae* carbapenemase); pozneje so se ti encimi razširili tudi na druge vrste enterobakterij in *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>6</sup> Na začetku 21. stoletja so se te bakterije uspešno razširile po vsem svetu, pojavile pa so se tudi nove vrste karbapenemaz, med katerimi so najbolj znane New Delhi metalobetalaktamaza (NDM), Verona integron kodirana metalobetalaktamaza (VIM) in oksaciliniaza-48 (OXA-48).<sup>2,5</sup> Bakterije, ki so odporne proti karbapenemom, označujemo s CR (angl. *carbapenem resistant*); če poleg tega izločajo še karbapenemaze, jih označujemo z dodatno oznako CP (angl. *carbapenemase producing*). Splošne značilnosti najpogostejših karbapenemaz so zbrane v Tabeli 1.

**Tabela 1. Najpogostejše karbapenemaze.<sup>2</sup>**

Ime	Molekularni razred betalaktamaz	Spekter hidrolize	Najpogostejše vrste bakterij, pri katerih najdemo karbapenemazo	Geografska razširjenost
KPC	A	cefalosporini in karbapenemi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ZDA, Grčija, Italija, Izrael, Kitajska
VIM	B	cefalosporini in karbapenemi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Grčija
NDM	B	cefalosporini in karbapenemi	<i>Klebsiella pneumoniae</i> in <i>Escherichia coli</i>	Indijska podcelina, Balkanski polotok, Bližnji vzhod
OXA-48	D	karbapenemi	<i>Klebsiella pneumoniae</i> in <i>Escherichia coli</i>	severna Afrika, Bližnji vzhod, nekatere zahodnoevropske države

KPC – angl. *K. pneumoniae* carbapenemase, VIM – Verona integron kodirana metalobetalaktamaza, NDM – New Delhi metalobetalaktamaza, OXA – oksaciliniaz

Čeprav so karbapenemaze sposobne razgrajevati karbapeneme, pa pri večini bakterij pride samo do majhnega porasta minimalnih inhibicijskih koncentracij (MIK) za karbapeneme. To po eni strani še vedno omogoča uporabo karbapenemov v večjih odmerkih, po drugi strani pa pomeni precejšnjo težavo v laboratorijih za prepoznavo bakterij, ki izločajo karbapenemaze. Za pojav sevov, ki imajo zelo visok MIK za karbapeneme, je potrebna kombinacija izločanja karbapenemaz in hkratni pojav sprememb v zunanji membrani bakterij, kar privede do zmanjšane prepustnosti za antibiotike.<sup>7</sup>

KPC razgrajuje večino penicilinov, cefalosporinov in karbapenemov, čeprav je v nekaterih primerih MIK za karbapeneme le minimalno zvišana. Nahaja se na plazmidu, kar ji omogoča hitro širjenje. Izvira iz severovzhodnega dela ZDA. KPC najdemo najpogosteje pri *K. pneumoniae*; večinoma gre za sev ST 258, ki se zelo uspešno širi. V zadnjih letih so KPC dokazali tudi pri *E. coli*, *Enterobacter cloacae* in *P. aeruginosa*.<sup>2,8</sup>

VIM in NDM hidrolizirajo vse betalaktamske antibiotike z izjemo monobaktamov, ki pa žal zelo redko pridejo v poštev za zdravljenje, saj se te karbapenemaze pogosto prenašajo na plazmidu skupaj z betalaktamazami z razširjenim spektrom delovanja (ESBL – angl. *extended betalactamase*). VIM so prvič opisali pri *P. aeruginosa* v Veroni, od tam pa se je razširila v Grčijo, kjer se pojavlja predvsem pri *K. pneumoniae*, Indijo, na Bližnji vzhod in Balkan. NDM se je v indijskih bolnišnicah pojavila leta 2006. Posamezne primere so opisali v številnih državah, endemično pa se pojavlja na Indijski podcelini in v zalivskih državah. V nasprotju z ostalimi karbapenemazami se NDM zelo pogosto pojavlja tudi zunaj bolnišnic. Njeno prisotnost so dokazali tako v pitni vodi kot v odpadnih vodah. NDM so našli tudi pri salmonelah in *Vibrio cholerae*.<sup>2,5</sup>

OXA-48 so prvič dokazali v Turčiji na začetku tega stoletja. Med vsemi karbapenemazami se ta najhitreje širi v številnih evropskih državah. Največkrat jo dokažemo pri *K. pneumoniae*. V nasprotju z ostalimi karbapenemazami ne razgrajuje cefalosporinov tretje in četrte generacije, ki pa žal ne pridejo v poštev za zdravljenje, saj se OXA-48 pogosto prenaša skupaj z ESBL. OXA-48 je precej pogosto prisotna tudi pri *E. coli*, ne najdemo pa je pri nefermentativnih bacilih. Endemično se pojavlja na Bližnjem vzhodu in severu Afrike. Opisani so prenosi in širjenje v Veliki Britaniji, Belgiji, Franciji, Nemčiji in na Nizozemskem.<sup>1,2,5</sup>

---

## PREPREČEVANJE

Pri preprečevanju širjenja bakterij CR in CR-CP je pomembna hitra prepoznavna potencialnih nosilcev in strogo upoštevanje ukrepov bolnišnične higijene. Med dejavnike tveganja za nosilstvo bakterij CR-CP oz. CR spadajo: predhodno nosilstvo bakterij CR-CP oz. CR, stik z bolnikom/nosilcem bakterij CR-CP oz. CR, predhodna hospitalizacija (predvsem na OIZ), mehansko predihavanje, prisotnost različnih katetrov, pridružene bolezni, presaditve čvrstih organov ali krvotvornih matičnih celic in zdravljenje z antibiotiki s širokim spektrom delovanja.<sup>2-4</sup> Po naših izkušnjah so največji nevarnostni dejavniki stik z bolnikom/nosilcem bakterij CR-CP oz. CR, predhodna hospitalizacija v tujini (predvsem Grčija, Italija, Romunija, Bolgarija, države bivše Jugoslavije, Indija idr.) oziroma hospitalizacija tujih državljanov v UKC Ljubljana.

Pomembno je, da ima vsaka bolnišnica in tudi vsak oddelek izdelana natančna navodila, kako ravnati v primeru, ko sprejmejo bolnika, ki je znan nosilec bakterij CR-CP oz. CR, ali bolnika, pri katerem obstaja velika nevarnost, da je nosilec bakterij CR-CP oz. CR. Za te bolnike velja, da jih osamimo po načelu kontaktne izolacije in jim odvzamemo ustrezne nadzorne kužnine. Na spremnem listu za mikrobiološke preiskave moramo označiti, da želimo preiskavo prisotnosti bakterij CR/CP oziroma po Gramu negativnih bakterij, odpornih proti številnim antibiotikom. Praviloma te bolnike namestimo v enoposteljne sobe oz. bolnike z enako vrsto bakterij kohortiramo v večposteljno sobo z lastnimi sanitarijami. Pri zdravljenju in negi uporabljamo rokavice in plašč ter po potrebi ostalo osebno varovalno opremo. Poseben poudarek mora biti na higieni rok ter čiščenju in razkuževanju bolnikove okolice. Načela kontaktne izolacije niso več potrebna, če so izvidi nadzornih kužnin negativni. Pri bolnikih z velikim tveganjem po prejemu prvega negativnega izvida še enkrat odvzamemo nadzorne kužnine. Najpogosteje odvzamemo bris zadnjika ali pošljemo v mikrobiološki laboratorij vzorec iztrebkov. Na preiskave lahko pošiljamo tudi brise ran ali izločke dihal.<sup>2, 5, 9</sup>

V UKC Ljubljana smo se odločili, da v primeru, ko imamo na oddelku bolnika, ki je nosilec bakterij CR-CP, vsem tedaj hospitaliziranim bolnikom enkrat tedensko odvzamemo bris zadnjika ali pošljemo na preiskavo vzorec iztrebkov. Na OIZ pošiljamo nadzorne kužnine dvakrat tedensko. Če bolnika premestimo na drug oddelek ali v drugo bolnišnico, moramo ta oddelek predhodno obvestiti o kolonizaciji oz. okužbi z bakterijami CR-CP. Vsi bolniki, ki so bili v stiku z nosilcem oz. bolnikom z bakterijami CR-CP, dobijo v informacijskem sistemu posebno oznako. Ob ponovnem sprejemu jim odvzamemo ustrezne nadzorne kužnine in jih namestimo v sobo, kjer lahko izvajamo ukrepe kontaktne izolacije. V izolaciji ostanejo do prejema izvidov nadzornih kužnin. Če so ti negativni, nadaljnji izolacijski ukrepi niso več potrebni.<sup>10</sup>

## ZDRAVLJENJE

Kljub vedno večji razširjenosti bakterij CR pa so kvalitetni podatki o zdravljenju še vedno zelo skopi. Večina priporočil temelji na retrospektivnih, opazovalnih raziskavah in kliničnih primerih bolnikov s hudimi okužbami, ki jih povzročajo bakterije, ki izločajo VIM ali KPC. Rezultati si včasih nasprotujejo, ker so bolniki zelo raznovrstni: različni so teža in vrsta bolezni ter tudi povzročitelji.<sup>2, 9, 11</sup>

---

## Monoterapija

Kolistin: monoterapija resnih okužb s kolistinom je bila v preteklosti povezana z več kot 50-odstotno smrtnostjo. Zaradi boljšega poznavanja farmakokinetike kolistina uporabljamo v zadnjih letih za zdravljenje bistveno višje odmerke kot v preteklosti. Poleg tega uporabljamo tudi polnitveni odmerek (6–9 milijonov enot). V zadnjem obdobju večina avtorjev priporoča višje odmerke (vsaj 3 milijona enot/8 ur). Največji dnevni odmerek je po priporočilu proizvajalca 6 milijonov enot, vendar so na OIZ uporabljali tudi od 14 do 30 milijonov enot dnevno brez resnih neželenih učinkov. Odmerek moramo prilagoditi pri ledvični okvari. Kljub novim spoznanjem in drugačnemu odmerjanju pa velja, da je monoterapija s kolistinom slabša kot standardno zdravljenje z betalaktamskimi antibiotiki pri občutljivih enterobakterijah. Večina avtorjev zato svetuje kombinirano protimikrobno zdravljenje.<sup>2, 8, 11, 12</sup>

Podobno je tudi s tigeciklinom, ki se je v retrospektivnih raziskavah izkazal za manj učinkovitega v primerjavi z betalaktamskimi antibiotiki.<sup>13</sup> Tigeciklin deluje bakterio-statično in dosega nizke koncentracije v serumu, sečilih in pljučih. Zaradi tega svetujejo uporabo višjih odmerkov: namesto 50 mg/12 ur naj bi uporabljali 75–100 mg/12 ur. V zadnjih letih je vedno več poročil o porastu odpornosti proti tigeciklinu med KPC-pozitivnimi enterobakterijami.<sup>5, 14</sup>

O fosfomicinu je na voljo zelo malo kliničnih podatkov; zelo verjetno se med zdravljenjem zelo hitro razvije odpornost. V Evropi je fosfomicin večinoma na voljo samo v peroralni obliki; praviloma ga uporabljamo za zdravljenje okužb sečil. V državah, kjer je na voljo v parenteralni obliki, ga uporabljajo za zdravljenje tudi drugih okužb, ki jih povzročajo enterobakterije KPC. Večina avtorjev priporoča uporabo fosfomicina v kombinaciji z drugimi antibiotiki.<sup>2, 5</sup>

Aminoglikozidi so zelo učinkoviti za zdravljenje okužb sečil, vendar jih ne moremo uporabljati za zdravljenje drugih okužb.<sup>2, 5</sup> Plazomicin je nov aminoglikozidni antibiotik, ki je v fazi III kliničnih raziskav. Nakazuje novo možnost v zdravljenju bakteriemij in pljučnic, ki jih povzročajo sevi KPC enterobakterij. Žal pa ni učinkovit proti večini sevov, ki izločajo metalobetalaktamaze.<sup>5, 18</sup>

Včasih lahko pri okužbah z bakterijami CR-CP uporabimo tudi karbapeneme, sploh, če je  $MIC \leq 8 \text{ mg/L}$ .<sup>8</sup> V posameznih primerih so učinkovito uporabili kombinacijo dveh karbapenemov. Znano je namreč, da ima ertapenem večjo afiniteto do KPC kot ostali karbapenemi in naj bi zato deloval kot nekakšna vaba za karbapenemaze, drugi karbapenemi pa bi ob tem lahko boljše protibakterijsko delovali.<sup>5, 16</sup>

Doksiciklin ostaja učinkovit proti KPC in ga lahko uporabljamo za zdravljenje okužb sečil, ki jih povzročajo bakterije, ki izločajo KPC.<sup>5, 17</sup>

Eravaciklin je nov fluorociklinski antibiotik, ki je učinkovit proti številnim po Gramu negativnim in pozitivnim bakterijam. *In vitro* je učinkovit proti številnim bakterijam CR in tudi proti enterobakterijam, ki izločajo KPC. Eravaciklin ni učinkovit proti bakterijam CR-CP, ki izločajo VIM, NDM ali OXA-48. Za zdaj še ni na voljo raziskav, ki bi potrjevale njegovo klinično učinkovitost.<sup>5, 18</sup>

Avibaktam je nov zaviralec betalaktamaz, ki je učinkovit proti ESBL, cefalosporinazam, KPC in nekaterim karbapenemazam OXA, ni pa učinkovit proti betalaktamazam razre-



---

da B, med katere spadajo metalobetalaktamaze. Klinično ga uporabljamo v kombinaciji s ceftazidimom (Avycaz®). Trenutno sta odobreni indikaciji za zdravljenje zapletenih okužb v trebuhu in zapletenih okužb sečil. V fazah raziskave je tudi kombinacija aztreonama z avibaktamom. Prednost te kombinacije je, da je aztreonam učinkovit proti metalobetalaktamazam, avibaktam pa s svojim spektrom razširi delovanje tudi na ostale betalaktamaze. Trenutno še ni kliničnih podatkov o učinkovitosti te kombinacije pri zdravljenju okužb, ki jih povzročajo bakterije CR in CR-CP.<sup>5</sup>

## Kombinirano zdravljenje

Več raziskav *in vitro* je pokazalo izboljšano učinkovitost antibiotikov proti bakterijam CR, če so jih uporabljali v kombinacijah. Najpogosteje uporabljene kombinacije vključujejo aminoglikozide, aztreonam, karbapeneme, kolistin, rifampicin, tigeciklin ali fosfomicin.<sup>8,14</sup> Kolistin je pogosta učinkovina, ki jo uporabljamo pri kombiniranem zdravljenju okužb, povzročenih z bakterijami CR in CR-CP. Kolistin deluje kot detergent na bakterijsko steno in s tem poveča njeno prepustnost za ostale antibiotike iz kombinacije. Rezultati različnih poročil vsebujejo delno nasprotujoče si podatke, saj gre večinoma za retrospektivne, opazovalne, kohortne raziskave ali opise posameznih primerov. Še vedno čakamo na podatke večjih prospektivnih in randomiziranih raziskav.<sup>2,4,8,17</sup> V zadnjih letih sta izšli dve raziskavi, ki sta vključili nekoliko večje število bolnikov. V italijanski retrospektivni raziskavi so opisali 125 bolnikov, ki so jih zdravili zaradi bakteriemije KPC *K. pneumoniae*; 30-dnevna smrtnost je bila 34,1 % pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano terapijo, in 54,3 % v skupini, ki so jo zdravili z enim samim antibiotikom ( $p = 0,02$ ). Smrtnost je bila najnižja v skupini, ki je prejemale trojno antibiotično zdravljenje s tigeciklinom, kolistinom in meropenemom (12,5 %), nekoliko višja (16,6 %) pa je bila, če so bolniki namesto meropenema prejeli gentamicin.<sup>4</sup> V grško raziskavo so retrospektivno vključili 205 bolnikov, ki so jih zdravili zaradi bakteriemije KPC *K. pneumoniae*. Smrtnost je bila 27,2 %, če so bolniki prejeli kombinirano zdravljenje, in 44,4 %, če so bolnike zdravili z monoterapijo ( $p = 0,003$ ). V kar 25,4 % so opažali odpornost povzročiteljev proti kolistinu. Preživetje je bilo boljše v podskupini bolnikov, kjer so imeli povzročitelji nižji MIK za karbapeneme. V tej raziskavi so tudi ugotovili, da so dosegali boljši rezultat pri bolnikih, ki so dobivali višje odmerke karbapenemov (2 g meropenema vsakih 8 ur, infuzija je tekla vsaj 3 ure).<sup>19</sup> V preglednem članku je Tzuvelekis s sod. zbral prispevke o zdravljenju okužb, ki so jih povzročile bakterije CR-CP. Med 889 zbranimi bolniki je šlo večinoma za okužbe s sevi, ki izločajo KPC, nekaj je bilo tudi VIM in OXA-48. V primerih, ko so bolniki prejeli monoterapijo, je bila smrtnost velika: pri karbapenemih 40,1 %, pri tigeciklinu 41,1 % in pri kolistinu 42,8 %. Če bolniki niso dobili ustreznega protimikrobnega zdravila, ki bi bilo *in vitro* učinkovito proti osamljeni bakteriji, pa je bila smrtnost 46,1 %. Pri kombiniranem zdravljenju je bila smrtnost 30,7 %, če v kombinaciji ni bilo karbapenema, in 18,8 %, če je kombinacija vsebovala tudi karbapenem. Kljub temu, da je šlo za nerandomizirano, opazovalno, retrospektivno raziskavo, pa sta bili skupini primerljivi glede demografskih značilnosti, pridruženih bolezni in resnosti okužbe. Verjetno pa je, da so hujše bolni pogosteje prejeli kombinirano zdravljenje.<sup>20</sup> Glede na te podatke večina avtorjev svetuje kombinirano zdravljenje predvsem pri hujše bolnih, medtem ko lahko pri manj bolnih pričnemo z monoterapijo; v to skupino spadajo predvsem bolniki z okužbami sečil, brez sistemske prizadetosti.<sup>2-5,19,20</sup>

---

Optimalna izbira izkustvenega zdravljenja naj temelji na lokalnih podatkih o odpornosti, individualnih dejavnih tveganja za okužbo z bakterijami CR ali CR-CP, predhodnem protimikrobnem zdravljenju, podatkih o kolonizacijah ali okužbi v preteklosti, ki so jo povzročale odporne bakterije. Preprost algoritem je predstavljen na Sliki 1.<sup>2</sup>

Trenutno izvajajo dve randomizirani raziskavi, v katerih primerjajo učinkovitost kolistina v monoterapiji ter kombinirano zdravljenje s kolistinom in meropenemom (NCT01597973 in NCT01732250).<sup>21, 22</sup>

## SKLEP

Bakterije, ki so odporne proti karbapenemom, so se v zadnjih letih razširile po vsem svetu in pomenijo velik izziv za zdravljenje in za preprečevanje prenosa na druge bolnike v bolnišnicah. Za zdaj imamo na voljo le omejeno število protimikrobnih učinkovin, ki delujejo proti tem bakterijam. Z njihovo uporabo izvajamo še dodaten selekcijski pritisk in s tem ustvarjamo razmere za razvoj novih sevov bakterij, ki bodo odporne tudi proti tem učinkovinom. Tako se v literaturi že pojavljajo poročila o enterobakterijah, ki so odporne proti kolistinu.<sup>23</sup> Glede na trenutna spoznanja je pri okužbah z bakterijami CR/CP kombinirano protimikrobno zdravljenje bolj učinkovito od monoterapije, zato svetujemo predvsem pri bolnikih s huje potekajočimi okužbami vedno začetek vsaj z dvojnimi protimikrobnimi zdravljenjem in nato, če je mogoče, sestop glede na izvide mikrobioloških preiskav. Pri bolnikih z okužbami sečil, ki niso sistemsko prizadeti, lahko varno začnemo z monoterapijo.

Antibiotiki, učinkoviti proti enterobakterijam in drugim bakterijam CR s povsem novim mehanizmom delovanja, ne bodo na voljo še vsaj 5 do 10 let. Nekatere nove kombinacije oziroma novi zaviralci betalaktamaz pa so se izkazali za klinično učinkovite oziroma so v fazah kliničnih raziskav – in rezultate pričakujemo čim prej. Večinoma so učinkoviti proti betalaktamazam iz skupin A, C in D, medtem ko trenutno nimamo na voljo novih, učinkovitih zdravil, ki bi delovala proti metalobetalaktamazam.

Naša naloga je, da čim bolj smotrno in premišljeno uporabljamo antibiotike, ki jih imamo na voljo, da zmanjšamo selekcijske pritiske in s tem razvoj odpornih sevov in da upoštevamo načela bolnišnične higiene, s tem pa zmanjšamo prenos odpornih sevov bakterij v bolnišnicah.

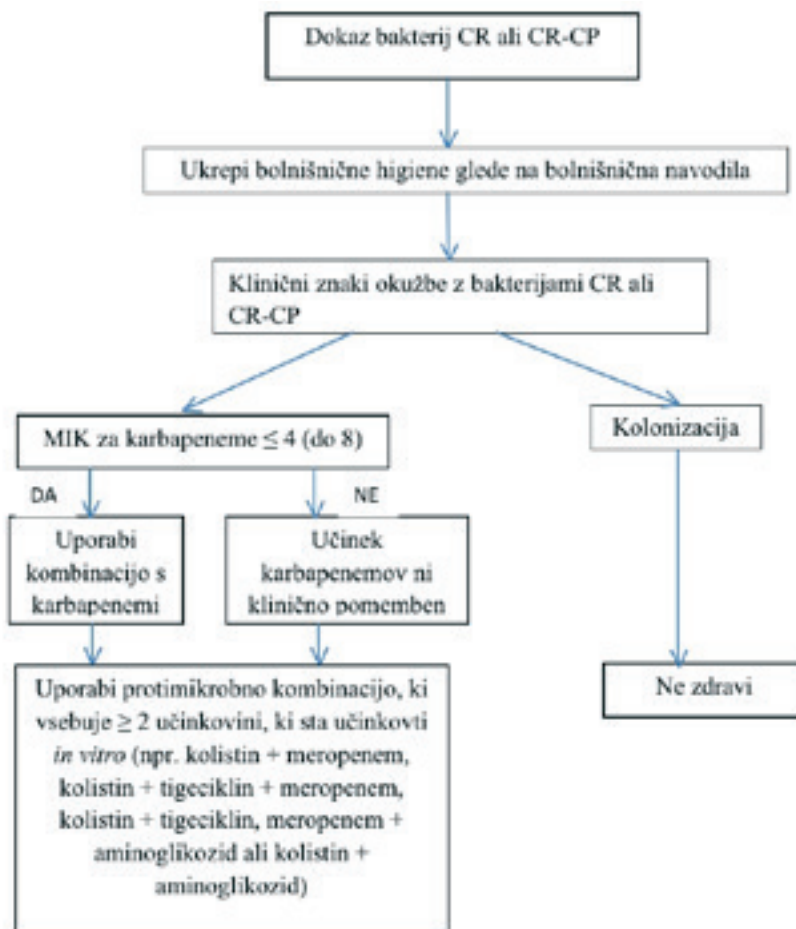
## LITERATURA

1. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrasević A, Canton R, Carmeli Y, Friedrich AW, et al. European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) Working Group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill.* 2013; 18.
2. Tängdén, T, Giske, C. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *Journal of Internal Medicine.* 2015; 277: 501–12.
3. Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multicentre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: O117–23.
4. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 943–50.
5. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015; 36: 74–84.
6. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 1151–61.
7. Kitchel B, Rasheed JK, Endimiani A, et al. Genetic factors associated with elevated carbapenem resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 4201–7.



- 
8. Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25: 682–707.
  9. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 Suppl 1: 1–55.
  10. Kratka navodila za obravnavo bolnika koloniziranega z enterobakterijami, ki izločajo karbapenemaze (CRE), v informacijskem sistemu oznaka »c«. Dostopno na: <http://www.intranet.kclj.si/index.php?m=15&s=9&t=226&d=1> (dostop: 5. 1. 2015).
  11. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 1: CD003344.
  12. Lee CS, Doi Y. Therapy of Infections due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Infect Chemother.* 2014; 46 (3): 149–64.
  13. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 1963–71.
  14. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15: 1351–70.
  15. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 3002–4.
  16. Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 2388–90.
  17. Qureshi ZA, Syed A, Clarke LG, Doi Y, Shields RK. Epidemiology and clinical outcomes of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 3100–4.
  18. Lee CS, Doi Y. Therapy of Infections due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Infect Chemother.* 2014; 46 (3): 149–64.
  19. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleakis LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58 (4): 2322–8.
  20. Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (9): 862–72.
  21. Trial for the Treatment of Extensively Drug-Resistant Gram-negative Bacilli. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597973> (dostop: 11. 1. 2016).
  22. Multicenter Open-label Randomized Controlled Trial (RCT) to Compare Colistin Alone Versus Colistin Plus Meropenem. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01732250> (dostop: 11. 1. 2016).
  23. Bradford PA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Wise MG, Hackel M, Sahn DF. Colistin-resistant Enterobacteriaceae: Correlation of  $\beta$ -lactamase production and colistin resistance among isolates from a global surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015. pii: AAC.01870-15. [Epub ahead of print].

Slika 1. Algoritem odločanja pri sumu na okužbo z bakterijami, ki so odporne proti karbapenemom ali izločajo karbapenemaze.



CR – angl. *carbapenem resistant*, CP – angl. *carbapenemase producing*

---

# POTREBUJEMO NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE LASTNE SMERNICE ZA PREDPISOVANJE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL?

## DO WE NEED LOCAL ANTIMICROBIAL TREATMENT GUIDELINES IN INTENSIVE CARE UNITS?

Izr. prof. dr. Bojana Beović, dr. med.

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

**Ključne besede: smernice, protimikrobna zdravila, intenzivno zdravljenje**

**Key words: guidelines, antimicrobials, intensive care**

### IZVLEČEK

Smernice, ki pomagajo zdravnikom, da bolnike obravnavajo na podlagi dokazov, so zelo pomembne za kakovostno obravnavo bolnikov. Najpogosteje jih pripravljajo mednarodne ali nacionalne skupine strokovnjakov. Zaradi različne občutljivosti mikroorganizmov za protimikrobna zdravila je treba smernice za protimikrobno zdravljenje prilagoditi občutljivosti mikroorganizmov v določenem okolju. Ker je protimikrobna odpornost na oddelkih za intenzivno zdravljenje še posebej velika in se pogosto spreminja, so lokalne smernice za protimikrobno zdravljenje še kako pomembne za učinkovito protimikrobno zdravljenje. Drugi razlog za pripravo lokalnih smernic je približanje smernic zdravnikom, predpisovalcem antibiotikov, ki zato smernice boljše upoštevajo.

### ABSTRACT

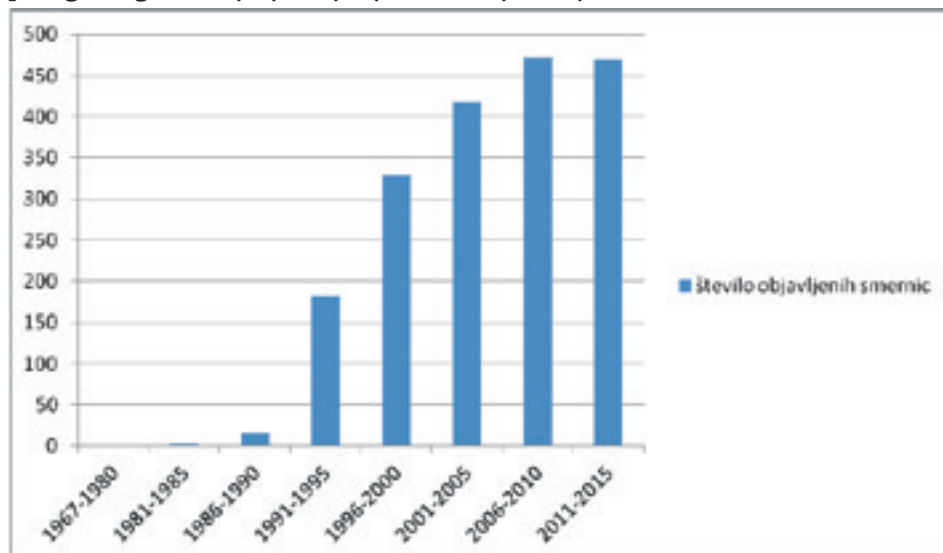
Guidelines help physicians to perform evidence based medicine and improve the patients' outcomes. Most often guidelines are developed by working group consisting of renowned international or national professionals and scientists. Because of variable antimicrobial resistance the guidelines for antimicrobial treatment should be adapted to the local resistance patterns. In intensive care units the variations of antimicrobial resistance is even more prominent. Local adaptations of antimicrobial guidelines in the intensive care units are important for the treatment efficacy. Another important reason for local adaptation of guidelines is the inclusion of physicians in guideline development. The inclusion of physicians is important for the adherence to guidelines.

### UVOD

Kljub nekaterim nedvomnim spremembam, ki so jih v medicino že pred stoletji prinesla znanstvena odkritja, na primer cepljenje, je do sredine prejšnjega stoletja veljalo, da zdravnik zaradi svoje izobraženosti in sposobnosti ob bolniku vedno v pravi meri združi vse znanje in sprejme pravo odločitev. Ta proces so imenovali »umetnost medicine«.<sup>1</sup>

Tej, v bistvu romantični predstavi, ki so ji (in ji včasih še) verjeli tudi zdravniki, se je posmeheval že razsvetljenec Voltaire, ki je rekel, da je umetnost medicine način, kako zabavati bolnika, medtem ko narava opravlja svoje delo.<sup>2</sup> Razcvet znanosti je v 20. stoletju povzročil spremembo. Primerjave so pokazale, da so zdravniške odločitve preveč različne, da bi bile vse ustrezne. Poleg tega je postajalo vedno bolj nesprejemljivo, da znanstvene ugotovitve, ki bi izboljšale izide zdravljenja, zelo počasi preidejo v klinično prakso. Nastal je pojem z dokazi podprte medicine, ki ima načelno dve obliki. Prva oblika je posamezna zdravniška odločitev, podprta z dokazi, druga pa smernice.<sup>1</sup> Smernice so pravzaprav povzetek znanstvenih odkritij, ki ga za klinično rabo po sistematičnem postopku pripravi skupina strokovnjakov. Tudi na področju zdravljenja s protimikrobnimi zdravili imamo v zadnjem času vedno več smernic. Slika 1 prikazuje število smernic za predpisovanje antibiotikov, objavljenih v revijah, ki jih indeksira Medline.

**Slika 1. Število smernic s področja protimikrobnega, antibiotičnega ali protiglivičnega zdravljenja, objavljenih v revijah, ki jih indeksira Medline.<sup>3</sup>**



\* Podatki dobljeni s kombinacijo antimicrobial OR antifungal OR antibiotic, omejitev »practice guidelines«.

## ZAKAJ NE UPOŠTEVAMO SMERNIC?

Morda se zdi to zunanjemu opazovalcu nerazumljivo, toda smernice upošteva v glavnem le pol do tri četrtine zdravnikov. Cabana s sodelavci je že pred več kot 15 leti analiziral vzroke za slabo upoštevanje smernic. V Tabeli 1 so navedeni vzroki za slabo upoštevanje, kot jih navajajo omenjeni avtorji.<sup>4</sup>

**Tabela 1. Vzroki za slabo upoštevanje smernic, prirejeno po (4).**

Vpliv na znanje	Vpliv na zdravnikov odnos	Vpliv na zdravnikovo vedenje
Zdravnik ne ve, da smernice obstajajo	Nestrinjanje z določenimi smernicami	Pričakovanja bolnika
Zdravnik ne pozna vsebine smernic	Nestrinjanje s smernicami na splošno	Značilnosti smernic, nasprotujoče si smernice
	Prepričanje, da obravnava po smernicah ne bo učinkovita	Pomanjkanje časa
	Občutek lastne nesposobnosti upoštevati smernice	Pomanjkanje drugih virov
	Pomanjkanje motivacije	Organizacijski problemi
		Strah pred sodnim preganjanjem

V zadnjem času so porabo antibiotikov, ki je tesno povezana z upoštevanjem smernic, povezali s kulturnimi značilnostmi družbe, v kateri živijo tako zdravniki kot bolniki. Upoštevanje smernic je boljše in/ali poraba antibiotikov je manjša, če je družba egalitarna in imajo ljudje občutek, da imajo moč v svojih rokah. Pomembna je tudi sposobnost spoprijemanja z negotovostjo. Med take družbe spadajo predvsem severnoevropski narodi, ki so pretežno protestantski. Poleg značilnosti družbe so pomembne tudi lastnosti posameznika, ki določajo njegovo vedenje.<sup>5</sup>

## MEDNARODNE, NACIONALNE ALI LOKALNE SMERNICE

Smernice običajno pripravljajo večdisciplinarne skupine strokovnjakov. Priprava smernic se navadno začne z natančnim in obsežnim pregledom literature, nato pa morajo člani skupine objavljene znanstvene ugotovitve oceniti in iz njih soglasno oblikovati posamezna priporočila.<sup>6</sup> Postopek je zahteven in zamuden, po podatkih škotske organizacije SIGN, ki se ukvarja s pripravo smernic, traja dve leti.<sup>7</sup> Zato težko pričakujemo, da bomo imeli v Sloveniji ali celo na vsakem oddelku v Sloveniji svoje smernice. Kljub temu obstaja nekaj razlogov, zaradi katerih je prav na področju zdravljenja s protimikrobnimi zdravili smiselno imeti nacionalne in lokalne smernice.

Učinkovitost protimikrobnih zdravil je nedvomno odvisna od občutljivosti povzročitelja okužbe za predpisani antibiotik. Občutljivost mikroorganizmov za protimikrobna zdravila se zelo razlikuje od države do države,<sup>8</sup> možne pa so tudi razlike v pogostnosti posameznih povzročiteljev. Zato je razumljivo, da moramo mednarodne smernice na področju protimikrobnih zdravil, predvsem na področju izkustvenega zdravljenja, prilagoditi občutljivosti mikroorganizmov v državi.

Takošnje, že izkustveno ustrezno zdravljenje je najpomembnejše pri najhujše bolnih, še posebej pri bolnikih s septičnim šokom in še posebej, če imajo imunsko motnjo.<sup>9</sup> Zaradi zelo razširjene protimikrobne odpornosti je postala verjetnost, da bo izkustveno zdravljenje učinkovito, precej manjša. V Sloveniji se je, na primer, v zadnjem času precej zmanjšala občutljivost nekaterih bakterij za antibiotike. Pri izolatih iz sterilnih kužnin se je, na primer, odpornost bakterije *Pseudomonas aeruginosa* proti karbapenemom v približno 10 letih povečala za 10 % na več kot 30 %; podobno se je zgodilo z odpornostjo *Escherichia coli* proti fluorokinolonom. Še vedno imamo vsaj eno četrtno bakterij *Klebsiella pneumoniae*, odpornih proti tretji generaciji cefalosporinov.<sup>8</sup> Povsem nemogoče je

---

postalo, da pri izkustvenem zdravljenju ne bi upoštevali lokalne bakterijske občutljivosti, še posebej, ker je občutljivost bakterij zaradi velikega selekcijskega pritiska na oddelkih za intenzivno zdravljenje (OIZ) praviloma večja kot na drugih oddelkih ali zunaj bolnišnice. Ker se lahko občutljivost bakterij na OIZ hitro spreminja, je nujno, da spremembam prilagajamo izkustveno antibiotično zdravljenje. Način sledenja z nadzornimi kužninami ali samo s kliničnimi izolati ni dorečen.<sup>10</sup>

Drugi pomembni razlog za pripravo lokalnih smernic oziroma protokolov, prilagojenih za uporabo na lastnih oddelkih, je povezan z njihovim izvajanjem. Smernice za predpisovanje protimikrobnih zdravil so izrazito interdisciplinarne. Večino znanja s področja povzročiteljev, obravnave bolnika z okužbo in protimikrobnih zdravil imajo infektologi in mikrobiologi, ki se prav zaradi tega dobro zavedajo pomembnosti priprave smernic. Kljub temu je pomembno, da so v pripravo vključeni predstavniki strokovnih skupin, v primeru intenzivnega zdravljenja specialisti s tega področja, ki so neposredni predpisovalci antibiotikov.<sup>11</sup> Vključenost je pomembna tako za vsebino smernic kot za njihovo poznejšo distribucijo in izvajanje.<sup>12</sup> Poleg vključenosti strokovnih združenj s področij, ki jih smernice pokrivajo, je pomembna tudi vključenost posameznega zdravnika. Lokalnim smernicam navadno sledi več zdravnikov kot smernicam, pripravljenim na nacionalni ali celo mednarodni ravni.<sup>12</sup> Če na določenem področju obstajajo kakovostne, nedavno objavljene mednarodne ali nacionalne smernice, gotovo ni smiselno, da zdravniki, ki oblikujejo lokalne smernice, na novo pripravijo smernico v celoti. Najbolj pomembna je prilagoditev glede na lokalno protimikrobno odpornost povzročiteljev. Zdravniki ob lokalni prilagoditvi smernic obenem preučijo tudi druga pomembna priporočila, kot so mikrobiološka in druga diagnostika, odločitev za deeskalacijo, načine odmerjanja, spremljanje terapevtskih koncentracij, trajanje zdravljenja in podobno. Nizozemska delovna skupina za nadzorovano rabo antibiotikov SWAB je pripravila nacionalne smernice, ki jih posamezne bolnišnice lahko priredijo v lokalne smernice. Nizozemske bolnišnice so način v veliki meri sprejele.<sup>13</sup> Lokalne smernice za protimikrobno zdravljenje pogostih sindromov vključno z antibiotično kirurško profilakso so bile uvrščene med kazalnike kakovosti predpisovanja antibiotikov, ki so jih pripravili Ameriški centri za preprečevanje bolezni (*Centres for disease control and prevention* – CDC) in enak evropski center (ECDC) v projektu *Transatlantic task force on antimicrobial resistance* – TAFTAR.<sup>14</sup>

## SKLEP

Smernice so zelo pomembne za kakovostno, dokazano učinkovito obravnavo bolnikov. Njihova priprava je zahtevna in zamudna, zato je razumljivo, da navadno nastajajo v mednarodnih skupinah strokovnjakov ali vsaj na nacionalni ravni. Za področje protimikrobnega zdravljenja, še posebej na OIZ, kjer je protimikrobna odpornost lahko zelo velika in različna od oddelka do oddelka, pa je smiselno, da zdravniki, ki delajo na teh oddelkih, pripravijo lokalne smernice oziroma smernice ustrezno prilagodijo. Priprava lastnih smernic je pomembna tudi zato, ker smernicam, ki smo jih sami pripravili, bolj verjamemo in jih bolj upoštevamo.

---

## LITERATURA

1. Eddy DM. Evidence-based medicine: A unified approach. *Health Affairs* 2005; 24: 9–17.
2. <http://www.goodreads.com/quotes/70299-the-art-of-medicine-consists-of-amusing-the-patient-while>. Dostop 6. 1. 2016.
3. <http://cmk-proxy.mf.uni-lj.si:2068/pubmed/?otool=isiuljlib>. Dostop 6. 1. 2016.
4. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PAC, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? *JAMA*. 1999; 282: 1458–65.
5. Hulscher MEJL, Grol RPTM, van der Meer JWM. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 167–75.
6. Geršak K, Fras Z, Rems M. Ali vemo, kaj je dobra klinična smernica. *Zdrav Vestn* 2016 (v tisku).
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Dostop na URL: <http://www.sign.ac.uk>. Dostop 6. 1. 2016.
8. [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/database.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx).
9. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 4851–63.
10. de Bus L, Saerens L, Gadeyne B, Boelens J, Claeys G, de Waele J, Benoit DD. Development of antibiotic treatment algorithms based on local ecology and respiratory surveillance cultures to restrict the use of broad-spectrum antimicrobial drugs in the treatment of hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: a retrospective analysis. *Critical Care*. 2014, 18: R152.
11. Charani E, Castro-Sanchez E, Holmes A. The role of behavior change in antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am*. 2014; 28: 169–75.
12. Gyssens IC. International guidelines for infectious diseases: a practical guide. *Neth J Med*. 2005; 63: 291–9.
13. Prins JM, Degener JE, Gyssens IC, the SWAB board. Experiences with the Dutch working party on antibiotic policy (SWAB). *Euro Surveill*. 2008; 13: pii = 19037. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19037>. Dostop 5. 1. 2016.
14. Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance (TATFAR). Recommendation 1: Develop common structure and process indicators for hospital antimicrobial stewardship programs. Dosegljivo na: [www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/news](http://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/news). Dostop 10. 10. 2015.

---









ISBN 9789619397404



9 789619 397404





# OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

---

## 3. MEDNARODNO IZOBRAŽEVANJE S PODROČJA OKUŽB PRI ŽIVLJENJSKO OGROŽENIH BOLNIKIH

*Organizator srečanja: Združenje za infektologijo  
in Slovensko združenje za intenzivno medicino.*