

Jesu li odjeli intenzivnog liječenja jedini rezervoar rezistentnih mikroorganizama?

Are the Intensive Care Units the Only Reservoir of Resistant Microorganisms?

Ivana Stanušić¹
Dubravka Ivić^{1,2}
Dinko Paulić³

¹ Faculty of Medicine in Osijek, University Josip Juraj Strossmayer, Osijek, Croatia

² Department of Intensive Care, University Hospital Centre Osijek, Osijek, Croatia

³ Microbiology Department, Institute of Public Health Osijek-Baranja County, Osijek, Croatia

Izvorni znanstveni rad/Original Scientific Paper

Adresa za dopisivanje/Correspondence address:

Dinko Paulić, M.D.
Institute of Public Health Osijek,
31 000 Osijek, Drinska 8, Croatia
e-mail: dinkopaulic@gmail.com

Key words:

bacterial resistance
nosocomial infection
intensive care unit
colonisation

Ključne riječi:

bakterijska rezistencija
bolničke infekcije
jedinica intenzivnog liječenja
kolonizacija

Primljeno: 11.5.2018.

Received: 11.5.2018.

Prihvaćeno: 14.7.2018.

Accepted: 14.7.2018.

Abstract

Objectives: The aim of this study is to identify the frequency and epidemiological characteristics of infections caused by multidrug-resistant microorganisms and examine possible risk factors responsible for colonisation and infections with these pathogens.

Study design: Cross-sectional study.

Participants and methods: The study included 185 participants treated in the ICU of the Clinic for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care during 2016 and 2017, who were colonised or had infection caused by multidrug-resistant hospital microorganisms. The participants' demographic and clinical data were taken from the medical records and microbiological protocol.

Results: Prior to the admission at the ICU, 49.2% of the participants were colonised and 31.4% of them were infected by the resistant pathogen. The most common isolated pathogen was *Acinetobacter baumannii*. 60.5% of the participants were colonised at the ICU, 59.4% of them had infection prior to the admission at the ICU. Primary disease, surgical treatment and time spent in hospital ward favoured colonisation and infection prior to the admission at the ICU, while critical condition, artificial airway, mechanical ventilation, surgical intervention and time spent on ICU are considered risk factors responsible for colonisation and infection at the ICU. The difference between the incidence of infections between surgical and non-surgical patients was not found.

Conclusion: ICUs are not the only reservoirs of resistant pathogens. A part of the patients is colonised or infected at the admission to the ICU, the other part got infected or colonised at the ICU. The isolates are usually Gram-negative bacteria. The most common is *Acinetobacter baumannii*. Colonisation and infection at hospital wards and ICUs are under the influence of the nature and severity of a disease, exposure to invasive therapeutic procedures and staying in surroundings with high prevalence of resistant microorganisms.

Sažetak

Cilj istraživanja: Cilj rada je utvrditi učestalost i epidemiološka obilježja infekcija uzrokovanih rezistentnim mikroorganizmima te ispitati moguće čimbenike rizika odgovorne za kolonizaciju i pojavu infekcija tim uzročnicima.

Načrt studije: Presječno istraživanje.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 185 ispitanika liječenih u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu tijekom 2016. i 2017. godine, kod kojih je bila potvrđena kolonizacija ili infekcija rezistentnim bolničkim mikroorganizmima. Demografski i klinički podatci o ispitanicima prikupljeni su iz povijesti bolesti i mikrobiološkog protokola.

Rezultati: Prije dolaska u JIL, 49,2 % ispitanika bilo je kolonizirano, a 31,4 % njih inficirano rezistentnim uzročnikom. Najčešće je izoliran multiplorezistentan *Acinetobacter baumannii*. Kolonizaciju u JIL-u steklo je 60,5 %, a infekciju 59,4 % ispitanika. Osnovna bolest, kirurški zahvat i vrijeme boravka na odjelu

pogodovali su kolonizaciji i infekciji prije dolaska u JIL, dok su kritično stanje, umjetni dišni put, strojna ventilacija, kirurške intervencije i vrijeme boravka u JIL-u rizični čimbenici odgovorni za pojavu kolonizacije i infekcije u JIL-u. Nije uočena razlika u pojavnosti infekcija između kirurških i ne-kirurških bolesnika.

Zaključak: JIL-ovi nisu jedini rezervoari rezistentnih mikroorganizama. Dio bolesnika s drugih bolničkih odjela koloniziran

je ili inficiran već pri dolasku u JIL, a dio stječe infekciju i kolonizaciju u JIL-u. Izolati su pretežito gram-negativne bakterije među kojima je najzastupljeniji *Acinetobacter baumannii*.

Kolonizaciji i infekciji na odjelima i u JIL-u doprinose priroda i težina bolesti, izloženost invazivnim terapijskim postupcima i boravak u okruženju s visokom prevalencijom rezistentnih mikroorganizama.

Uvod

Prema definiciji Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC), bolničke ili nozokomijalne infekcije stečene su za vrijeme boravka u bolnici, u odsustvu dokaza da je infekcija bila prisutna ili u inkubaciji u vrijeme primitka pacijenta u zdravstvenu ustanovu. Javljaju se nakon 48 sati boravka u bolnici ili kasnije, moguće i do godinu dana nakon operativnog zahvata u slučaju prisutnosti stranog tijela (1,2). Budući da se u većini slučajeva javljaju kao komplikacija postupaka liječenja, uobičajeno ih je nazivati infekcijama povezanim s zdravstvenom skrbi. Potonje predstavljaju važan zdravstveni problem jer mogu dodatno pogoršati ionako narušeno zdravstveno stanje oboljelih, pridonijeti lošem ishodu liječenja te biti razlogom dugotrajnog zadržavanja u bolnici i povećanja troškova liječenja. Svi su hospitalizirani pacijenti za vrijeme boravka u zdravstvenoj ustanovi izloženi riziku nastanka bolničkih infekcija, međutim kritično oboljeli bolesnici hospitalizirani u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) izloženi su znatno većem riziku za pojavu bolničkih infekcija u odnosu na pacijente na drugim bolničkim odjelima. Razlog je tomu što su kritični pacijenti, zbog težine svog stanja (životne ugroženosti) i potrebe za provedbom postupaka potpornog liječenja, istodobno izloženi brojnim rizičnim čimbenicima za nastanak infekcijskih komplikacija. Prema rezultatima dosadašnjih studija, 5 – 10% svih hospitalizacija u Europi rezultira bolničkom infekcijom (3).

Rizik od pojave infekcijskih komplikacija povećava se s brojem invazivnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka i trajanjem izloženosti pacijenta tim intervencijama. Učestalost infekcija povezanih s zdravstvenom skrbi iskazuje se upravo brojem infekcijskih epizoda u određenom vremenskom razdoblju.

Infekcije koje se javljaju u prvim danima boravka u JIL-u obično su izazvane tzv. endogenim uzročnicima, od kojih se neki mogu nalaziti na sluznici i koži zdravih osoba (poput *Staphylococcus aureus*). Međutim, u većini su slučajeva infekcije nastale u JIL-u izazvane bolničkim mikroorganizmima. Pojavi bolničke infekcije u pravilu prethodi kolonizacija nekim od bolničkih patogena. Rezultati dosadašnjih studija pokazuju kako je učestalost bolničkih infekcija u JIL dva do pet puta veća nego na drugim bolničkim odjelima (4), međutim JIL-ovi se neopravdano smatraju isključivim „sijelima“ multirezistentnih mikroorganizama. Na temelju istraživanja provedenog 1995. godine, u JIL-ovima u više zemalja zapadne Europe

utvrđena je učestalost bolničkih infekcija od 21% (4). Kolonizirani, jednako kao i zaraženi pacijenti predstavljaju najvažniji izvor infekcije u JIL-u.

Odgovornost za nastanak kolonizacije i infekcije bolničkim mikroorganizmima u velikoj mjeri snose zdravstveni djelatnici koji skrbe o kritičnim pacijentima. Nedovoljan broj i preopterećenost zdravstvenog osoblja zaduženog za njegu tih pacijenata važan je okolišni čimbenik rizika za nastanak bolničkih infekcija kod osoba hospitaliziranih u JIL-u. Patogeni koji su uzročnici bolničkih infekcija mogu se prenositi izravnim kontaktom, kontaminiranom hranom ili vodom, kontaminacijom kože zdravstvenih djelatnika ili kontaktom s kontaminiranim predmetima i površinama (3). Neprepoznata i nedokumentirana kolonizacija i infekcija podjednako pridonose nekontroliranom epidemijskom širenju bolničkih infekcija na razini zdravstvene ustanove i šire.

Uzročnici su bolničkih infekcija u više od 50% slučajeva gram-negativne bakterije. Iz kliničkih uzoraka pacijenata (oboljelih ili koloniziranih) hospitaliziranih u JIL-u sve se češće izoliraju višestruko rezistentne gram-negativne bakterije. Mikroorganizmi povezani s rezistencijom koji predstavljaju veliku prijetnju jesu tzv. ESCAPE patogeni (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter species*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacteriaceae*) koji mogu izbjeći učinke antimikrobnih lijekova i uzrokovati velik broj bolničkih infekcija.

Iako je učestalost kolonizacije i bolničkih infekcija izazvanih rezistentnim mikroorganizmima očekivano najviša u JIL-u, zastupljena je i na drugim bolničkim odjelima. Redovitim mikrobiološkim nadzorom moguće je na vrijeme otkriti kolonizirane bolesnike, identificirati odjele s visokom prevalencijom rezistentnih patogena i utvrditi puteve njihova prijenosa.

Svrha je ovog istraživanja utvrditi podrijetlo odnosno mjesto i okolnosti nastanka kolonizacije i infekcija rezistentnim bakterijama u kritično oboljelih hospitaliziranih pacijenata u JIL-u, mješovitog tipa s visokim udjelom kirurških bolesnika.

Metode

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija. Ispitanici su odrasle osobe oba spola, starije od 18 godina, hospitalizirane u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu

Kliničkog bolničkog centra Osijek tijekom 2016. i 2017. godine. Kriterij uključivanja bila je mikrobiološki potvrđena kolonizacija ili infekcija rezistentnim mikroorganizmom, neovisno o mjestu, vremenu i okolnostima nastanka (bolnički odjel ili JIL). Nisu uključeni bolesnici kod kojih je u nadzornim kulturama ili s mjesta infekcije bio izoliran mikroorganizam osjetljiv na antibiotike. Istraživanje je provedeno uz suglasnost Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek. Ispitanici nisu aktivno sudjelovali u ovom istraživanju te je tajnost njihovih osobnih podataka u potpunosti zaštićena. Demografski i klinički podatci o ispitanicima i podatci o mikrobiološkim izolatima prikupljeni su iz povijesti bolesti i mikrobiološkog protokola u koji se pohranjuju rezultati provedenih mikrobioloških pretraga i upisuju bolničke infekcije koje podliježu obvezi prijavljivanja. Bilježene su sljedeće varijable: dob, spol, pripadnost pacijenta (kirurški, nekirurški), odjel na kojem je bio hospitaliziran prije dolaska u JIL, trajanje hospitalizacije prije dolaska u JIL, razlog prijema u JIL, klinički i mikrobiološki potvrđena infekcija ili sumnja na infekciju u vrijeme prijema u JIL (pneumonija, intraabdominalna infekcija, infekcija rane, sepsa, meningitis), podatak o kolonizaciji rezistentnim uzročnikom prije ili neposredno nakon dolaska u JIL, mikrobiološki potvrđena kolonizacija rezistentnim uzročnikom nastala tijekom boravka u JIL-u te klinički i mikrobiološki potvrđena infekcija rezistentnim uzročnikom nastala tijekom boravka u JIL-u.

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između skupina testirane su Mann-Whitneyjevim U testom. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu ko-

ristio se statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

Rezultati

Tijekom dvogodišnjeg razdoblja u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu liječen je 1571 pacijent i ostvarena su 6793 bolesnička dana. Istraživanje je provedeno na 185 ispitanika kod kojih je bila potvrđena kolonizacija ili infekcija rezistentnim bolničkim mikroorganizmima u trenutku prijema ili tijekom boravka u JIL-u. Među ispitanicima bilo je više muškaraca (65,4%) nego žena. Središnja vrijednost (medijan) dobi iznosila je 67 godina (interkvartilnog raspona 56 do 77 godina) od 19 do 91 godinu. Većina ispitanika, njih 164 (88,6%), po obilježjima osnovne bolesti pripadala je skupini kirurških bolesnika (Tablica 1.).

Tablica 1. Obilježja ispitanika

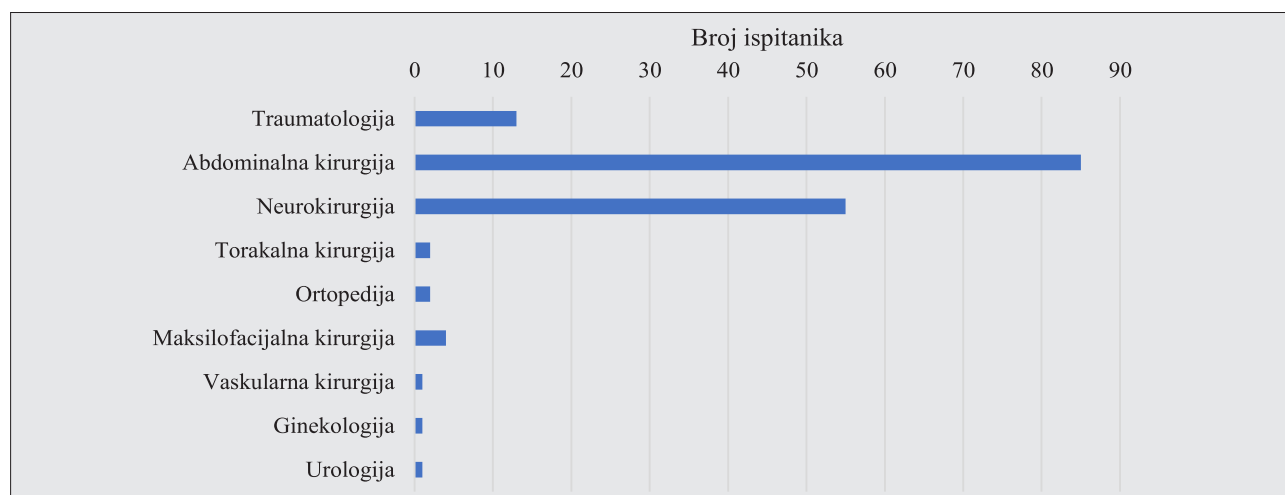
Table 1. Characteristics of the Patients

	Broj (%) ispitanika
Godina	
2016.	87 (47)
2017.	98 (53)
Spol	
Muškarci	121 (65,4)
Žene	64 (34,6)
Pripadnost	
Kirurški pacijenti	164 (88,6)
Nekirurški pacijenti	21 (11,4)

Najviše ispitanika s kirurškom bolešću bilo je s abdominalne kirurgije, njih 85 (45,9%), nešto manje s neurokirurgije, njih 55 (29,7%) te 13 (7%) s traumatologije, uz nižu zastupljenost ispitanika s ostalih kirurških odjela (Slika 1.).

Slika 1. Raspodjela ispitanika s kirurškom bolešću prema mjestu liječenja (bolničkom odjelu) prije dolaska u JIL

Figure 1. Distribution of Surgical Patients per Admittance Ward (Hospital Department) before admission in ICU



Među ispitanicima s nekirurškom bolešću najzastupljeniji su bili bolesnici s neurologije (5,9%), zaraznog odjela (4,3%) i pulmologije (1,1%), dok je manji udio onih s nefrologije (0,5%) i endokrinologije (0,5%).

Prije dolaska u JIL, većina – 93 (50,3%) ispitanika – je bila liječena na odjelima KBC-a Osijek, dok je njih 49 (26,5%) bilo premješteno u JIL iz drugih zdravstvenih ustanova. U JIL-u je izravno iz Hitnog prijema (OHBP-a) nakon reanimacije ili hitne kirurške intervencije primljeno 43 (23,2%) ispitanika.

Medijan dana boravka na drugom odjelu prije dolaska u JIL iznosio je 10 dana (interkvartilnog raspona 4 do 18 dana) od 1 do 202 dana.

Devedeset jedan (49,2%) ispitanik bio je koloniziran rezistentnim bolničkim uzročnikom prije dolaska u JIL, što u odnosu na ukupan broj pacijenata liječenih u dvogodišnjem razdoblju iznosi 5,8%. Kod 53 (28,6%) ispitanika, potvrđena je kolonizacija multiplerezistentnim *Acinetobacter baumannii*. Enterobakterije koje produciraju beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL- eng. *Extended-spectrum beta-lactamase*) izolirane su kod 40 pacijenata (21,6%). Šest (3,2%) ispitanika bilo je kolonizirano karbapenem-rezistentnim *Pseudomonas aeruginosa*. Petorica

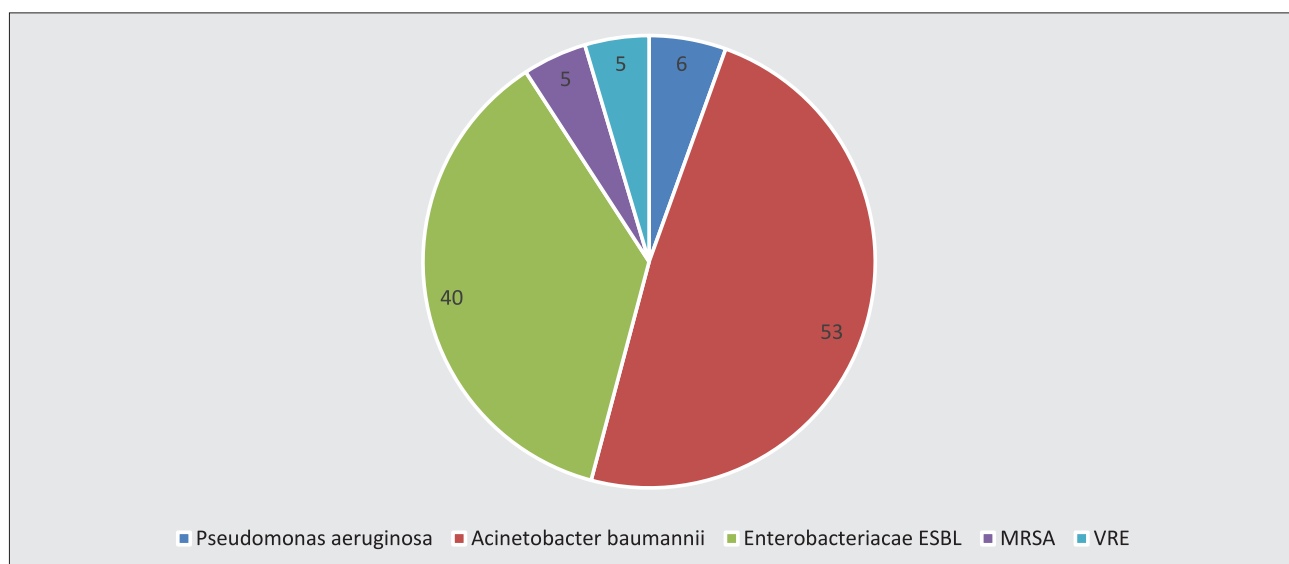
(2,7%) ispitanika bili su kolonizirani s meticilin-rezistentnim *Staphylococcus aureus* (MRSA). (Slika 2.). Kod ispitanika koloniziranih prije dolaska u JIL, mikroorganizmi su bili izolirani iz nadzornih obrisaka (nosa, ždrijela, pazuha, prepona) te kliničkih uzoraka (vrh drena, bris kirurške rane i urin.) Osamdeset dva (90,1%) kolonizirana ispitanika bila su podvrgnuta kirurškom zahvatu tijekom boravka na bolničkom odjelu.

Kod 112 (60,5%) ispitanika kod kojih pri dolasku u JIL nije bila utvrđena kolonizacija ili infekcija nekim od rezistentnih mikroorganizama, kolonizacija, nerijetko popraćena s infekcijom, javila se kasnije, tijekom njihova boravka u JIL-u. U odnosu na ukupan broj pacijenata liječenih (u JIL-u) u dvogodišnjem razdoblju, to je 7,1%. Medijan dana do pojave kolonizacije i infekcije u JIL-u iznosio je 8 dana (interkvartilnog raspona od 5 do 12 dana) (Tablica 2).

Kod ispitanika kod kojih su kolonizacija i infekcija nastupile tijekom boravka u JIL-u, u 98 (53%) slučajeva utvrđen je multiplerezistentni *A.baumannii*, kod 10 (5,4%) ispitanika karbapenem-rezistentni *P.aeruginosa*, kod 19 (10,3%) ESBL-producirajuće *Enterobacteriaceae*, a kod 11 (5,9%) ispitanika meticilin-rezistentni *S.aureus*. (Slika 3.).

Slika 2. Rezistentni mikroorganizmi izolirani u ispitanika koloniziranih prije dolaska u JIL

Figure 2. Resistant Microorganisms Isolated Among Patients Prior to Admission in Intensive Care Unit



Tablica 2. Vrijeme od prijema u JIL do pojave kolonizacije i infekcije u odnosu na pripadnost ispitanika

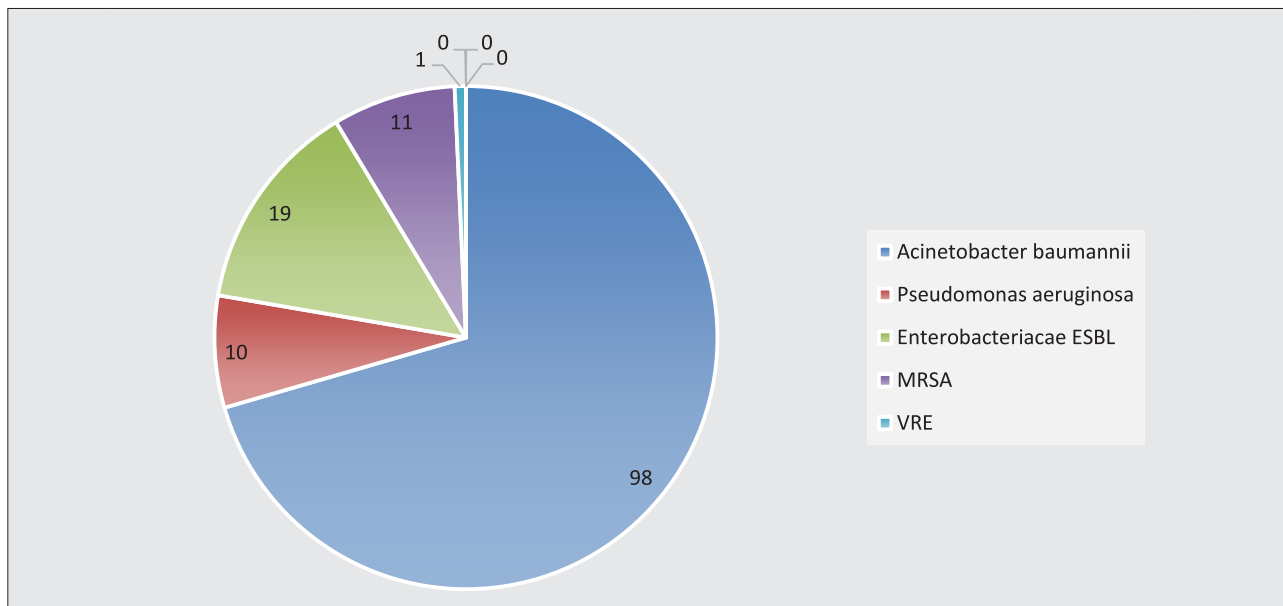
Table 2. Number of Hospital Days Prior to Colonisation and Infection

	Broj (%) ispitanika u odnosu na pripadnost			P*
	Kirurški	Nekirurški	Ukupno	
Broj dana do pojave kolonizacije	8 (5 – 12)	8 (6 – 14)	8 (5 – 12)	0,59
Broj dana do nastupa do infekcije	8 (5 – 12)	9 (6 – 14)	8 (5 – 12)	0,72

*Mann-Whitneyjev U test

Slika 3. Zastupljenost rezistentnih mikroorganizama u ispitanika koloniziranih u JIL-u

Figure 3. Distribution of Resistant Microorganisms Isolated Among Patients after Admittance to Intensive Care Unit

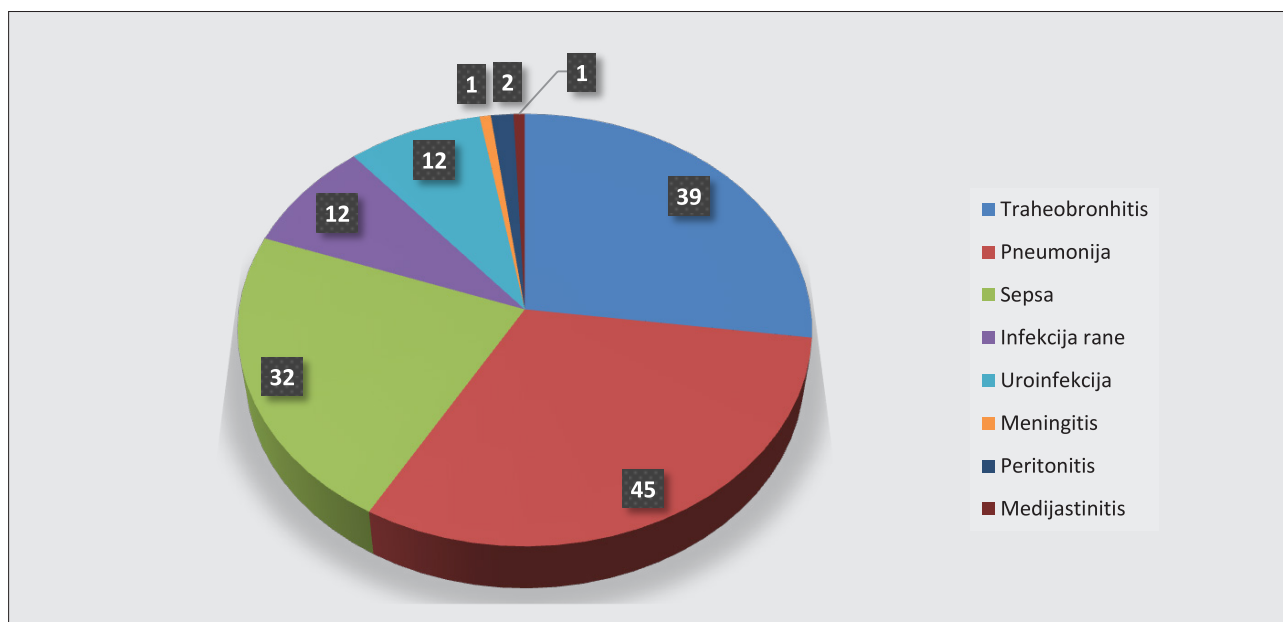


Infekcija u JIL-u bila je potvrđena kod 110 (59,4%) ispitanika, što, u odnosu na ukupan broj bolesnika liječenih na tom odjelu u promatranom razdoblju, iznosi 7%. Među infekcijama najčešća je pneumonija, kod 45 (24,3%) ispitanika, sepsa kod 32 (17,3%) te traheobronhitis kod 39 (21,1%) ispitanika, dok su ostale infekcije bile manje zastupljene (Slika 4.). Uz jednu infekcijsku epizodu po ispitaniku, učestalost infekcija nastalih u JIL-u iznosila je 16,2 na 1000 bolesničkih dana.

Među čimbenicima koji su mogli pogodovati kolonizaciji (i infekciji) rezistentnim uzročnicima tijekom boravka u JIL-u postupci su poput endotrahealne intubacije koja je izvršena kod 94 (85,5%) ispitanika, mehaničke ventilacije koja je primijenjena u 101 (54,6%) ispitanika, postavljanja urinarnog katetera kojeg su imali svi ispitanici te centralnog venskog katetera kod 115 (62,2%) ispitanika. Svi kolonizirani ili kirurški bolesnici s infekcijom bili su, jednom ili više puta, podvrgnuti kirurškom zahvatu.

Slika 4. Raspodjela ispitanika prema vrsti infekcije utvrđene u JIL-u

Figure 4. Distribution of Patients According to Type of Infection established at JIL



Tijekom boravka u JIL-u, 159 (85,9%) ispitanika primalo je antimikrobne lijekove, profilaktički, preemotivno ili za liječenje potvrđene infekcije. Najčešće je propisivan kolistin, kod 73 (39,5%) ispitanika, znatno češće kod kirurških u odnosu na nekirurške pacijente (Fisherov egzaktni test, $P = 0,03$) (Slika 5.). Primjena kolistina bila je uvijek ciljana (na temelju mikrobiološkog nalaza i testa osjetljivosti), za infekcije izazvane multiplorezistentnim *Acinetobacter baumannii*.

Po učestalosti primjene slijede karbapenemi (imipenem i meropenem), koji su bili propisani kod gotovo četvrtine ispitanika. Za razliku od kolistina, karbapenemi su češće primjenjivani empirijski i preemotivno, a ciljano kod infekcija izazvanih ESBL-producirajućim bakterijama. Ampicilin sa sulbaktamom propisivan je isključivo kod infekcija izazvanih *Acinetobacter baumannii*, kao monoterapija ili u kombinaciji s kolistinom. Amoksisicilin s klavulanskom kiselinom primalo je 12% ispitanika, većinom preemotivno ili kao empirijsku terapiju do prispjeća mikrobiološkog

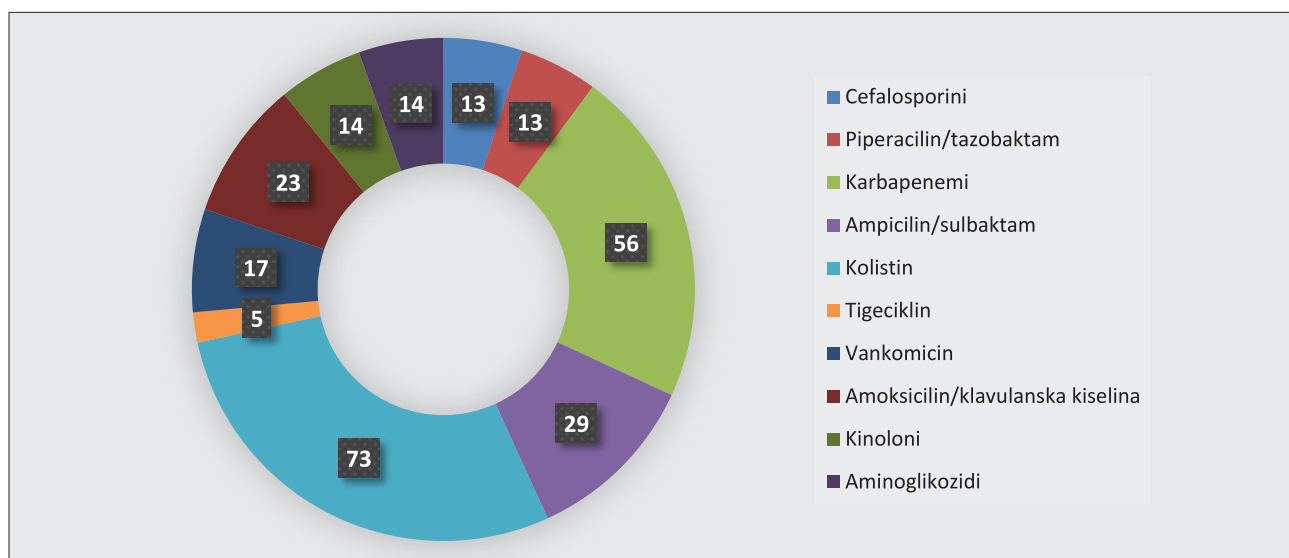
nalaza. Vankomicin je primjenjivan isključivo za liječenje infekcija izazvanih MRSA-om ili enterokokom. Piperacilin s tazobaktamom primalo je 7% ispitanika, većinom empirijski, u liječenju poslijeoperacijskih peritonitisa i respiratornih infekcija, ako se sumnjalo da bi uzročnik infekcije mogao biti *Pseudomonas aeruginosa*. Cefalosporine 3. i 4. generacije primalo je samo 5% ispitanika.

Osamdeset (43,2%) ispitanika je, nakon poboljšanja ili oporavka, premješteno iz JIL-a na odjele, a umrlo je 105 (56,8%) ispitanika. Nije utvrđena značajna razlika u ishodu liječenja s obzirom na pripadnost ispitanika (kirurški ili nekirurški), prisustvo kolonizacije ili infekcije prije dolaska u JIL, pojavu kolonizacije i infekcije tijekom boravka u JIL-u te izloženost kirurškoj intervenciji (Tablica 3.).

Značajno lošiji ishod imali su ispitanici koji su više puta bili podvrgnuti kirurškim intervencijama s medijanom od 2 kirurška zahvata (interkvartilnog raspona 1 do 3 zahvata) od 1 do 10 kirurških zahvata (Mann – Whitneyjev U test, $P = 0,009$) (Tablica 4.).

Slika 5. Raspodjela ispitanika prema vrsti primijenjenih antimikrobnih lijekova

Figure 5. Distribution of Patients According to Antimicrobials Applied



Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema ishodu liječenja u JIL-u

Table 3. Distribution of Patients According to the Outcome of Treatment in ICU

	Broj (%) ispitanika u odnosu na ishod			p*
	Premještaj	Smrt	Ukupno	
Pripadnost				
Kirurški	68 (85)	96 (91,4)	164 (88,6)	0,24
Nekirurški	12 (15)	9 (8,6)	21 (11,4)	
Kolonizacija prije dolaska u JIL	39 (48,8)	52 (49,5)	91 (49,2)	> 0,99
Infekcija prije dolaska u JIL	20 (25)	38 (36,2)	58 (31,4)	0,11
Kolonizacija u JIL-u	47 (58,8)	65 (61,9)	112 (60,5)	0,76
Infekcija u JIL-u	45 (56,3)	65 (61,9)	110 (59,5)	0,45
Kirurški zahvat	68 (85)	94 (89,5)	162 (87,6)	0,38

*Mann-Whitneyjev U test

Tablica 4. Utjecaj broja kirurških intervencija na ishod liječenja**Table 4.** Influence of Surgical Interventions on the Outcome of Treatment

	Broj (%) ispitanika u odnosu na ishod			P*
	Premještaj	Smrt	Ukupno	
Broj kirurških zahvata	1 (1 – 2)	2 (1 – 3)	1 (1 – 2)	0,009

*Mann-Whitneyjev U test

Rasprava

Svrha istraživanja bila je ispitati epidemiološka obilježja infekcija izazvanih višestruko rezistentnim mikroorganizmima kod kritičnih pacijenata hospitaliziranih u jedinici intenzivnog liječenja. Uvriježeno je mišljenje kako se infekcije rezistentnim uzročnicima javljaju gotovo isključivo u jedinicama intenzivnog liječenja, međutim visoka prevalencija tih patogena na kritičnim mjestima odražava njihovu proširenost na mnogim bolničkim odjelima, odnosno na razini zdravstvene ustanove. Pokušali smo utvrditi koliko je pacijenata kolonizirano i zaraženo rezistentnim patogenima u vrijeme dolaska u JIL u odnosu na udio pacijenata, kod kojih su kolonizacija i infekcija spomenutim uzročnicima nastupile tijekom boravka u JIL-u.

Ispitanici koji su prije dolaska u JIL boravili na nekom od bolničkih odjela, bili su hospitalizirani najmanje 4 dana (medijan 10 s interkvartilnim rasponom 4 do 18 dana). S obzirom na ozbiljnost osnovne bolesti i komorbiditete, očekivano trajanje hospitalizacije kod pacijenata s bolničkom infekcijom znatno je dulje nego kod pacijenata bez infekcijskih komplikacija (5).

Znatno broje ispitanika koloniziranih rezistentnim bolničkim patogenima, prije dolaska u JIL, upućuje na visoku prevalenciju tih mikroorganizama u bolničkom okruženju što bolesnike koji se dovoljno dugo zadrže na nekom od „kritičnih“ odjela izlaže povećanom riziku kolonizacije ili infekcije spomenutim uzročnicima. Četiri ili više dana, koliko je većina ispitanika provela na bolničkom odjelu prije dolaska u JIL, dovoljno je dugo za stjecanje kolonizacije. Činjenica da su kolonizirani rezistentnim patogenom izlaže bolesnike povećanom riziku za nastanak infekcijskih komplikacija, a ujedno su rezervoar za daljnje širenje bakterijske rezistencije. Zbog toga je iznimno važno utvrđivanje i dokumentiranje prethodno stečene kolonizacije u vrijeme prijema tih pacijenata u JIL (6).

Kod trećine ispitanika, infekcija nekim od rezistentnih patogena utvrđena je prije ili u trenutku dolaska u JIL, što u odnosu na ukupan broj bolesnika hospitaliziranih (u JIL-u) tijekom dvogodišnjeg razdoblja iznosi 3,7%. Nastanku infekcijskih komplikacija prije dolaska u JIL mogla je pogodovati priroda i težina osnovne bolesti (u kirurških bolesnika izloženost operacijskom zahvatu) te boravak u okruženju s visokom prevalencijom rezistentnih bolničkih patogena.

U više od 10% ispitanika, teška infekcija navedena je kao razlog za prijem u JIL. U podlozi nenadanog zatajenja ili pogoršanja dišne funkcije nerijetko je bila neprepoznata infekcija nastala kao komplikacija liječenja osnovne bolesti. Među infekcijama nastalima prije dolaska u JIL, najčešći je bio peritonitis, utvrđen kod 24 kirurška bolesnika te sepsa, kod 15 ispitanika sa sličnom zastupljenošću kod kirurških i nekirurških pacijenata. Uzročnici tih infekcija većinom su bile rezistentne gram-negativne bakterije s obilježjima i zastupljenošću poput izolata kod koloniziranih ispitanika. Udio ispitanika s infekcijom očiglednom prije dolaska u JIL odgovara podacima iz sličnog istraživanja provedenog u JIL-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu za razdoblje od 2013. do 2015. godine (neobjavljeni podatci). Dobiveni rezultati ne odudaraju od navoda drugih autora prema kojima je više od petine bolesnika hospitaliziranih u JIL-u bilo inficirano već u trenutku prijema (7).

Više od 60% ispitanika steklo je kolonizaciju tijekom boravka u JIL-u, što, u odnosu na ukupan broj bolesnika liječenih (u JIL-u) u dvogodišnjem razdoblju, iznosi 7,1%. Većina ih pri dolasku (u JIL) nije bila kolonizirana niti su imali znakova infekcije. Međutim, kolonizaciju u JIL-u stekla je i nekolicina ispitanika s podatkom o ranijoj kolonizaciji stečenoj na bolničkom odjelu. Poznato je kako pacijenti koji su prije dolaska u JIL već kolonizirani ili zaraženi rezistentnim mikroorganizmom predstavljaju rezervoar za ostale bolesnike, a ujedno su i sami podložniji ponovnoj kolonizaciji i stjecanju infekcije drugim rezistentnim uzročnikom. Prema rezultatima ovoga istraživanja, kolonizacija i infekcija javile su se u većine ispitanika petog dana boravka u JIL-u ili kasnije. Budući da se kod većine ispitanika koloniziranih rezistentnim patogenima tijekom boravka u JIL-u infekcija razvila u kratkom vremenu, nije bilo razlike u vremenu pojavljivanja između kolonizacije i infekcije. Nerijetko se događalo da se kod pacijenta, koji pri dolasku u JIL nije bio koloniziran multiplo rezistentnim uzročnikom, nakon nekoliko dana hospitalizacije posumnja na pojavu infekcijske komplikacije. Mikrobiološkom evaluacijom obično je bila potvrđena infekcija rezistentnim mikroorganizmom kojim je pacijent koloniziran nakon dolaska u JIL, što upućuje na visoku prevalenciju višestruko rezistentnih mikroorganizama u okruženju JIL-a. Dobiveni rezultati potvrđuju kako su kritični pacijenti koji su dulje vrijeme ili opetovano bili izlagani invazivnim postupcima liječenja (ako su zahtijevali

umjetni dišni put i strojnu potporu disanja ili su više puta bili podvrgnuti kirurškom liječenju) bili skloniji razvoju infekcijskih komplikacija. Nasuprot očekivanju, nije uočena značajna razlika u pojavnosti infekcija rezistentnim uzročnicima u JIL-u među ispitanicima, s obzirom na njihovu pripadnost odnosno jesu li po obilježjima bili kirurški ili nekirurški bolesnici.

Prisutnost umjetnog dišnog puta (endotrahealni tubus ili trahealna kanila), strojna ventilacija dulja od 48 sati te izloženost kirurškom zahvatu prije dolaska ili tijekom boravka u JIL-u najzastupljeniji su rizični čimbenici koji su mogli pogodovati nastanku infekcijskih komplikacija u naših ispitanika nakon dolaska u JIL. Prema podacima iz literature, trećina do polovina kritičnih bolesnika tijekom boravka u JIL-u može razviti bolničku infekciju (7). Pojava infekcija rezistentnim uzročnicima može se očekivati kod 40% životno ugroženih pacijenata, čak i u odsutnosti tipičnih rizičnih čimbenika. Dovoljno je snažan rizični čimbenik sama kritična bolest. Na endogene čimbenike, uključujući prirodu i težinu osnovne bolesti i komorbiditet, nije moguće utjecati (8, 9). Brojna istraživanja potvrđuju kako postupci endotrahealne intubacije i mehaničke ventilacije te prisutnost urinarnog i centralnog venskog katetera pogoduju nastanku bolničkih infekcija (10, 11, 12).

Tijekom boravka u JIL-u, većina ispitanika (85,9%) primala je antimikrobne lijekove. Potonji su u pravilu primjenjivani kod pacijenata s klinički očiglednom i mikrobiološki potvrđenom infekcijom. Kod ispitanika s infekcijom utvrđenom prije dolaska u JIL i već započetim antimikrobnim liječenjem, nastavljena je, ili, ako je procijenjeno potrebnim, prilagođivana ili mijenjana postojeća antimikrobna terapija. Evaluacija antimikrobne terapije upućuje na činjenicu da je preskripcija tih lijekova bila pod nadzorom odnosno da se postupalo restriktivno, u skladu s načelima racionalne farmakoterapije. Nastojalo se izbjeći dugotrajnu profilaktičku i preemtivnu primjenu antibiotika, međutim gotovo svi pacijenti primali su profilaksu dulje od propisane smjernicama, a u odabiru empirijske terapije postupalo se u skladu s lokalnim mikrobiološkim okolnostima.

Neodgovarajuća, često nepotrebna i dugotrajna antimikrobna terapija smatra se najvažnijim rizičnim čimbenikom odgovornim za selekciju višestruko rezistentnih mikroorganizama. Izloženost antimikrobnim lijekovima i dugotrajno zadržavanje u JIL-u pogoduju nastanku infekcija rezistentnim uzročnicima. Programi nadzora bolničkih infekcija usmjereni su upravo na prevenciju nastanka i širenja bakterijske rezistencije (13, 14, 15). Potonji, prije svega, uključuju nadzor propisivanja antimikrobnih lijekova, kako izbora, tako i obima njihove potrošnje. Preporuka je da se izbjegne selektivni pritisak pojedinih skupina antibiotika, da se vrši rotacija antibiotika i da odabir empirijske antimikrobne terapije bude u skladu s lokalnim mikrobnim okruženjem. Podatci o kolonizaciji, odnosno rezultati nadzornih kultura mogu biti korisni pri odabiru

empirijske terapije. Nakon identifikacije uzročnika infekcije, početna se terapija može promijeniti ili prilagoditi u skladu s nalazom testa osjetljivosti. Preporučljivo je, kad god je to moguće, primijeniti antimikrobno sredstvo užeg spektra djelovanja, i, ako je početna empirijska terapija temeljena na kombinaciji lijekova širokog spektra, provesti de-eskalaciju (11, 16). Međutim, restriktivna politika primjene antimikrobnih lijekova na pojedinim odjelima, poput JIL-a, nije dovoljna kako bi se spriječilo širenje antimikrobne rezistencije te je potreban strogi nadzor propisivanja tih lijekova na razini zdravstvene ustanove i šire, na razini društvene zajednice (17, 18, 19).

Umrlo je od više od polovice (56,8%) svih ispitanika, dok su preostali, nakon oporavka, bili premješteni na matične odjele ili u druge zdravstvene ustanove. Nije utvrđena značajna razlika u kratkoročnom ishodu liječenja između kirurških i nekirurških bolesnika. Nasuprot očekivanju, izloženost kirurškom zahvatu, kolonizacija i infekcija rezistentnim mikroorganizmima stečena prije dolaska u JIL, ili nastala tijekom boravka u JIL-u, nije značajno utjecala na ishod liječenja (u JIL-u). Međutim, značajno lošiji klinički ishod uočen je u podskupini kirurških bolesnika koji su zbog komplikacija osnovne (kirurške) bolesti bili operirani više puta. Kao što je već spomenuto, pojava infekcije u kritično oboljelih moguća je komplikacija liječenja teške osnovne bolesti, a potonja je sama vrlo značajan rizični čimbenik za razvoj infekcije. Na endogene čimbenike, poput kritične bolesti ponekad nije moguće utjecati. Zbog ozbiljnosti svog stanja, kritično oboljeli bivaju izloženi invazivnim terapijskim postupcima koji su poznati kao tipični rizični čimbenici za pojavu infekcija povezanih s intenzivnom skrbi. Rezultati većine istraživanja posvećenih infekcijskim komplikacijama (u JIL-u) kod kritično oboljelih govore u prilog tome da teške infekcije nepovoljno utječu na tijek liječenja tih bolesnika te doprinose smrtnom ishodu (12, 20). Neki istraživači smatraju kako je pojava infekcije tijekom liječenja kritične bolesti neovisan prognozer lošeg ishoda (19). Teške infekcije povezane su s povećanom stopom smrtnosti, ali je sama kritična bolest najvažniji čimbenik u nastanku infekcije i glavna odrednica smrtnog ishoda. Razlog lošeg kliničkog ishoda najčešće je teška, neizlječiva bolest, dok su infekcije u većini slučajeva prateća pojava ili pridonoseći čimbenik smrtnog ishoda (20).

Ovo istraživanje opterećeno je brojnim nedostacima koji su svojstveni podacima iz povijesti bolesti. Pojedini su podatci nepotpuni uslijed propusta u evidenciji. Budući da prijava kolonizacije rezistentnim patogenima nije obvezujuća, kao što je slučaj s bolničkim infekcijama, već se to provodi dobrovoljno, točna evidencija kolonizacije za pojedine bolesnike nedostaje. Nadalje, promatrana je samo izdvojena skupina pacijenata odnosno samo oni s potvrđenom kolonizacijom ili infekcijom rezistentnim uzročnikom. Na temelju ovih rezultata, nije moguće prosuditi koliki je utjecaj infekcija na stopu smrtnosti kritično

oboljelih u JIL-u. Budući da je udio bolesnika koloniziranih i zaraženih rezistentnim patogenima u ukupnom broju liječenih (u JIL-u) u dvogodišnjem razdoblju rezultat orijentacijskog izračuna, rezultati se ne mogu izravno uspoređivati s navodima drugih autora. Nije procjenjivana težina osnovne bolesti (SAPS II ili SOFA skor), koja je vrlo važan čimbenik za stjecanje kolonizacije i pojavu infekcijskih komplikacija, a ujedno i najvažniji prognozer lošeg ishoda.

Zaključak

Na temelju rezultata provedenoga istraživanja, zaključili smo kako je gotovo polovica ispitanika prije dolaska u JIL bila kolonizirana rezistentnim bolničkim uzročnikom. Kod većine koloniziranih ispitanika izolirane su gram-negativne bakterije, među kojima je najviše zastupljena *Acinetobacter baumannii*. Infekcija rezistentnim bakterijama potvrđena je kod trećine ispitanika prije ili u trenutku dolaska u JIL. Više od 60% svih ispitanika steklo je kolonizaciju tijekom boravka u JIL-u (uključujući ponovnu kolonizaciju dijela ispitanika pozitivnih prije dolaska u JIL). U više od polovice ispitanika koloniziranih u JIL-u izoliran je *Acinetobacter baumannii*. Šezdeset posto ispitanika razvilo je infekciju rezistentnim bolničkim uzročnikom tijekom boravka u JIL-u. Nije uočena značajna razlika u pojavnosti infekcija rezistentnim bakterijama s obzirom na pripadnost ispitanika (kirurških u odnosu na nekirurške). Priroda osnovne bolesti, operacijski zahvat u kirurških bolesnika te vrijeme boravka na odjelu najvažniji su rizični čimbenici koji su pogodovali nastanku kolonizacije i infekcije prije dolaska u JIL. Kritična bolest, prisutnost umjetnog dišnog puta, strojna ventilacija, izloženost kirurškom zahvatu i vrijeme boravka u JIL-u, rizični su čimbenici koji su pogodovali nastanku kolonizacije i infekcije u JIL-u. Iako su bolesnici u JIL-u izloženi brojnim rizičnim čimbenicima za stjecanje kolonizacije i infekcije rezistentnim bakterijama, JIL-ovi nisu isključivi rezervoar tih uzročnika.

Zahvala

Ovo istraživanje podržali su Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer, Klinički bolnički centar Osijek i Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske Županije. Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa i da nisu primili nikakvu naknadu. Istraživanje je provedeno uz suglasnost Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Osijeku.

Literatura

1. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:141-73.
2. Jukić M, Gašparović V, Husedzinović I, Perić M. Intenzivna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2008:1044-1060.
3. Khan HA, Ahmad A, Mehboob R. Nosocomial infections and their control strategies. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2015; 5(7): 509-514.
4. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM. JAMA. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. 1995 Aug 23-30;274(8):639-44.
5. Scherbaum M, Kösters K, Mürbeth RE, Ngoa UA, Kremsner PG, Lell B, i sur. Incidence, pathogens and resistance patterns of nosocomial infections at a rural hospital in Gabon. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:124.
6. Lucet JC, Koulenti D, Zahar JR. Persistence of colonisation with MDRO following discharge from the ICU. *Intensive Care Med*. 2014;40:603-605.
7. Alberti C, Brun-Buisson C, Butchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, i sur. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2002;28:108-121.
8. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Garnacho-Montero J, Kahlmeter G, Menichetti F, i sur. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med*. 2015;41:776-795.
9. Brusselaers N, Labeau S, Vogelaers D, Blot S. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39:365-375.
10. Kaye SK, Pogue MJ. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):949-62.
11. Dasgupta S, Das S, Chawan NS, Hazra A. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India. *Indian J Crit Care Med*. 2015; 19:14-20.
12. Oliveira AC, Kovner CT, Silva RS. Nosocomial Infection in an Intensive Care Unit in a Brazilian University Hospital. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2010; 18(2):233-9.
13. Zhang YZ, Singh S. Antibiotic stewardship programmes in intensive care units: Why, how, and where are they leading us. *World J Crit Care Med*. 2015;4(1):13-28.
14. Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Critical care*. 2001;5:189-195.
15. De Waele JJ, Schouten J, Dimopoulos G. Understanding antibiotic stewardship for the critically ill. *Intensive Care Med*. 2016;42:2063-2065.
16. Schultsz C, Bootsma MCJ, Loan HT, Nga TTT, Thao LTP, Thuy TTD. Effects of infection control measures on acquisition of five antimicrobial drug-resistant microorganisms in a tetanus intensive care unit in Vietnam. *Intensive Care Med*. 2013;39:661-671.
17. Meyer E, Lapatschek M, Bechtold A, Schwarzkopf G, Gastmeier P, Schwab F. Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* in an ICU. *Intensive Care Med*. 2009;35:862-870.
18. Huebner N-O, Dittmann K, Henck V, Wegner C, Kramer A. Epidemiology of multidrug resistant bacterial organisms and Clostridium difficile in German hospitals in 2014: Results from a nationwide one-day point prevalence of 329 German hospitals. *BMC Infect Dis*. 2016;16:467.
19. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, i sur. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-2329.
20. Damas P, Ledoux D, Nys M, Monchi M, Wiesen P, Beauve B, i sur. Intensive care unit acquired infection and organ failure. *Intensive Care Med*. 2008;34:856-864.