

Spremljanje bolnikov z MRSA na Onkološkem inštitutu v Ljubljani

Milena Kerin Povšič

Povzetek

Meticilin rezistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) je pomemben povzročitelj bolnišničnih okužb. Širi se predvsem prek rok zdravstvenega osebja in bolnikov. Možnosti anti-biotičnega zdravljenja so omejene. Najpogosteje uporabljamo glikopeptidne antibiotike, ki imajo slab baktericidni učinek. Onkološki bolniki imajo zaradi bolezni in postopkov zdravljenja oslabiljene obrambne mehanizme, zato so bolj nagnjeni k okužbam. Dodatni dejavniki tveganja za okužbo so slaba prehranjenost, invazivni diagnostični in terapevtski posegi, pogoste hospitalizacije itd. Pomembno je dosledno izvajanje ukrepov za preprečevanje širjenja MRSA: higiena rok, iskanje bolnikov z dejavniki tveganja za nosilstvo MRSA, izolacija in dekolonizacija bolnika ter racionalna uporaba antibiotikov. Pogostnost pojavljanja MRSA je kazalec uspešnosti bolnišnične higiene.

Na Onkološkem inštitutu izvajamo aktivno iskanje bolnikov z dejavniki tveganja od leta 2004. Prisotnost MRSA je bila največkrat ugotovljena v pooperativni ali kronični rani. Najpogostejši dejavnik tveganja je predhodna hospitalizacija, zlasti na kirurških oddelkih. Število bolnikov z MRSA v zadnjih letih upada.

Uvod

Staphylococcus aureus je pogost povzročitelj bolnišničnih okužb. Pri 30 % zdravih ljudi stalno ali prehodno kolonizira kožo in sluznice (nos, žrelo). Prisotnost v nosu je pomemben dejavnik tveganja za nastanek pooperativnih okužb (okužbe kirurških ran, vsadkov, centralnih venskih katetrov ...) (1). Sepsa s *Staphylococcus aureus* lahko vodi do zapletov, kot so endokarditis, septični artritis, osteomielitis, abscesi pljuč, jeter in možganov. Smrtnost je velika. Pred nekaterimi operacijami, npr. pred vstavitvijo umetnih srčnih zaklopk, je potrebna dekolonizacija kože in sluznic.

MRSA je multirezistentna bakterija, ki kolonizira rane, kožo, sluznice, redkeje povzroča okužbe. Kritično bolni, kolonizirani z MRSA, razvijejo okužbo kar v 30–60 %. Študije kažejo, da uporaba cefalosporinov in fluorokinolonov olajša kolonizacijo. Fluorokinoloni se izločajo z znojem in dosežejo na koži minimalno inhibitorno koncentracijo, kar zmanjša normalno bakterijsko populacijo (2). Poleg uporabe širokospektralnih antibiotikov so dejavniki tveganja za kolonizacijo z MRSA še težka osnovna bolezen, dolga hospitalizacija, operacije, žilni in drugi katetri, dreni, kronične rane, slaba prehranjenost, prezasedenost bolniških oddelkov, pomanjkanje medicinskega osebja ... Bolniki z MRSA imajo slabšo prognozo in pri njih je večja smrtnost.

Čeprav sevi MRSA niso bolj virulentni od MSSA (methicillin susceptible *S. aureus*), je smrtnost pri okužbah z MRSA večja. Razlog je počasnejše baktericidno delovanje glikopeptidnih antibiotikov (vankomicin, teikoplanin) kot protistafilokoknih

penicilinov (3). Poleg glikopeptidov za zdravljenje okužb z MRSA uporabljamo linezolid, kvinupristin-dalfopristin, daptomicin in tigeciklin. Za lokalno oskrbo ran uporabljamo obloge z antiseptičnim delovanjem, npr. medicinski med. Med v okuženi rani zmanjša aktivacijo komplementa in polimorfonuklearnih levkocitov, zmanjša nastanek prostih radikalov, zavira delovanje proteaz in ustvarja ugodne razmere za celjenje (4).

Mikrobiološke značilnosti MRSA

Odpornost *S. aureus* proti meticilinu povzroča spremenjen receptor za penicilin (penicilin binding protein, PBP 2a), ki ima zmanjšano afiniteto za vse betalaktamske antibiotike (peniciline, cefalosporine, monobaktame in karbapeneme). Receptor PBP 2a kljub inhibitorni koncentraciji meticilina ohrani transpeptidazno aktivnost v sintezi celične stene (2). Kodira ga gen *mecA* na stafilokoknem kasetnem kromosomu *mec* (SCCmec).

Razvoj rezistence *S. aureus*

Prvi antibiotik za zdravljenje stafilokoknih okužb je bil penicilin, odkrit leta 1928. Rezistentni bakterijski sevi, ki so tvorili penicilazo, so se pojavili že leta 1944. Prvi polsintetski penicilin meticilin so odkrili leta 1959. Dve leti pozneje so v Veliki Britaniji prvič izolirali proti meticilinu odporen sev stafilokokov, MRSA. V začetku osemdesetih let se je začela uporaba glikopeptidnih antibiotikov. Leta 1996 so na Japonskem prvič izolirali sev *S. aureus* z zmanjšano občutljivostjo za glikopeptide (vancomycin intermediate resistant *S. aureus*, VISA) (5), kmalu zatem so ga izolirali še v ZDA. Sev se je pojavil pri bolnikih, ki so zaradi kronične stafilokokne okužbe več tednov ali mesecev dobivali vankomicin. Novejši antibiotiki iz skupine oksazolidinonov (linezolid) in streptograminov (kvinupristin-dalfopristin) bistveno ne izboljšajo preživetja sistemskih okužb z VISA. Leta 2002 so v ZDA prvič izolirali sev *S. aureus*, odporen proti vankomicinu (vancomycin resistant *S. aureus*, VRSA) (6). Leta 2000 je bil v ZDA registriran linezolid za zdravljenje okužb z MRSA. Prvi rezistentni sevi so se pojavili že leto pozneje.

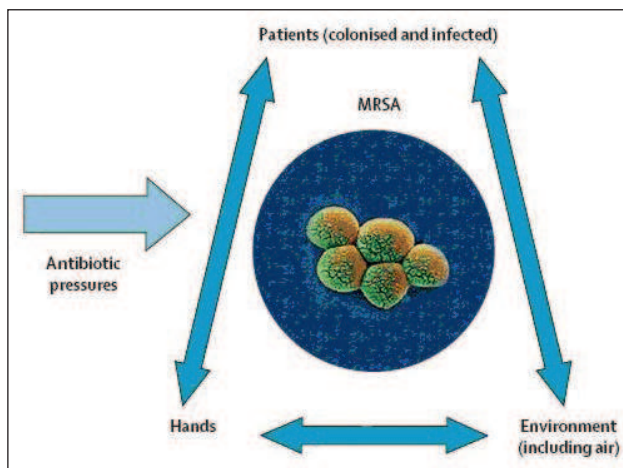
Široka uporaba vankomicina je povzročila razvoj rezistence tudi pri enterokokih. Leta 1988 je bil prvič izoliran proti vankomicinu odporen enterokok (VRE) (2).

MRSA v Sloveniji

Število bolnikov, ki so kolonizirani ali okuženi z MRSA, se v Sloveniji v zadnjih letih zmanjšuje. EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) je mednarodna mreža, ki spremlja rezistenco bakterij, izoliranih iz hemokultur. Po podatkih za leto 2007 je bil delež MRSA od vseh izolatov *S. aureus* v Sloveniji manj kot 10-odstoten (7). Manj kot 10-odstotni delež je bil prvič dosežen leta 2006.

Načini prenosa MRSA

MRSA se večinoma prenaša prek rok zdravstvenega osebja (> 90 %), redkeje s predmeti (< 10 %), še redkeje po zraku (slika 1).



Slika 1. Krog prenosa MRSA (Lancet Infect Dis 2008; 8: 102).

V nasprotju z drugimi bakterijami je prisotnost MRSA pri bolniku vedno posledica prenosa s kolonizirane ali okužene osebe. Ne more nastati iz MSSA med antibiotičnim zdravljenjem (8).

Ukrepi za preprečevanje širjenja MRSA

1. Higiena rok

Higiena rok zdravstvenega osebja je najpomembnejši, najpreprostejši in najcenejši ukrep za preprečevanje bolnišničnih okužb. Razkuževanje rok je potrebno pred stikom z vsakim bolnikom in po njem. Umivanje se priporoča le, če so roke vidno umazane ali mokre. Pri razkuževanju odstranimo z rok 100- do 1000-krat več bakterij kot pri umivanju. Poleg tega bakterije kemično uničimo, medtem ko jih z umivanjem le mehansko odstranimo in kontaminiramo okolico (8). Pri stiku z bolnikovimi izločki in telesnimi tekočinami moramo uporabiti zaščitne rokavice (brez smukca) in si po odstranitvi razkužiti roke.

2. Zgodnje odkrivanje nosilcev MRSA

Zgodnje odkrivanje nosilcev MRSA vključuje odvzem nadzornih kužnin bolnikom z vsaj enim dejavnikom tveganja ob sprejemu v bolnišnico. Dejavniki tveganja so:

- premestitev iz druge bolnišnice, doma za ostarele ali zavoda za rehabilitacijo,
- hospitalizacija v drugi bolnišnici v zadnjem letu,
- predhodna kolonizacija z MRSA,
- kronična rana,
- pogosto zdravljenje (3-krat ali več) s širokospektralnimi antibiotiki v zadnjih šestih mesecih,
- kontakt z MRSA-pozitivnim bolnikom več kot 24 ur med hospitalizacijo.

Nadzorne kužnine so:

- bris nosu,
- bris žrela,

- bris kožnih gub (obe aksili in oba ingvinalna predela),
- bris rane (nezaceljena kirurška rana, traheostoma, anus praeter, ulcus cruris ...),
- bris vbodnega mesta katetra (CVK, nefrostoma ...), če je vstavljen več kot 24 ur,
- urin (če je urinski kateter vstavljen več kot 24 ur),
- sputum, če obstaja sekrecija, oziroma aspirat traheje, če je bolnik intubiran.

Tehnika odvzema brisa je za rezultat preiskave zelo pomembna. Mesto odvzema dobro obrišemo z brisom, navlaženim s sterilno fiziološko raztopino, tako da ga vsaj trikrat zavrtimo. Vložimo ga v epruveto s transportnim gojiščem. Če bris ni odvzet pravilno, lahko dobimo lažno negativen rezultat. Če bolnik prejema antibiotik, se občutljivost brisov zmanjša za polovico (8).

3. Izolacija

S kontaktno izolacijo zmanjšamo možnost prenosa na druge bolnike. Bolnika namestimo v posebno sobo ali skupaj z drugimi MRSA-pozitivnimi bolniki (kohortna izolacija). Izolacija traja do konca hospitalizacije oziroma do prejema treh negativnih izvidov nadzornih kužnin, ki jih odvajamo v presledkih po dva do tri dni, in sicer prvega dva dni po končani dekolonizaciji in antibiotičnem zdravljenju.

4. Dekolonizacija

Z dekolonizacijo odstranimo MRSA z bolnikovega telesa.

Postopek traja pet dni. Vključuje naslednje ukrepe:

- umivanje telesa 1-krat na dan z antiseptičnim milom (4,5-odstotni klorheksidin); 3-krat se med dekolonizacijo z istim milom umije tudi lasišče;
 - grgranje ali ustna nega z 0,2-odstotno raztopino klorheksidina 3-krat na dan po jedi;
 - nanašanje mazila mupirocin 2-krat na dan v obe nosnici.
- Kadar je MRSA v urinu, črevesju ali dihalih, je potrebno sočasno sistemsko zdravljenje z antibiotikom, glede na občutljivost po antibiogramu. Navadno uporabljamo trimetoprim-sulfametoksazol ali vankomicin per os za dekolonizacijo črevesa (9).

Dejavniki tveganja za okužbo pri onkoloških bolnikih

Bolniki z maligno boleznijo imajo pogosto dejavnike tveganja za kolonizacijo z MRSA. Nagnjenost k okužbam je večja. Razlogov je več.

- oslABLJENA specifična imunost
- Število in funkcija limfocitov T in B sta zmanjšana. To je posledica maligne bolezni in postopkov zdravljenja (kemoterapija, obsevanje, operativni posegi, uporaba kortikosteroidov ...). Z rastjo tumorja se imunski deficit večja (10).
- oslABLJENA naravna imunost
- Zmanjšani sta fagocitoza in aktivnost celic naravnih ubijalk (natural killer cells, NK). Kemoterapija zmanjša število nevtrofilnih granulocitov, ki so pomembni v obrambi proti bakterijam in glivam. Makrofagi so proti kemoterapiji odpornejši. Njihova funkcija je zato pomembna zlasti v fazi nevtropenije.
- slaba prehranjenost
 - invazivni diagnostični in terapevtski posegi
 - transfuzija krvi

Imunosupresivni učinek imajo citokini iz levkocitov in prosto železo. Zmanjšana je celična imunost, migracija makrofagov in aktivnost celic NK. Učinek je sorazmeren s količino dane krvi.

- sprememba bakterijske flore

V bolnišničnem okolju pride zaradi spremembe bakterijske adherence do supresije normalne bakterijske flore, ki ji sledi kolonizacija z bakterijami z drugih delov telesa in iz okolja. Vzrok za to ni povsem pojasnjen (11).

Spremljanje MRSA na Onkološkem inštitutu

Do konca leta 2003 smo prisotnost MRSA pri bolnikih ugotavljali le iz kužnin, ki so bile poslane na običajno bakteriološko preiskavo (tabela 1).

Vrsta kužnine (izolirana MRSA)	leto 2000	leto 2001	leto 2002	leto 2003
bris rane	19	15	15	11
sputum/aspirat traheje	12	3	5	4
bris nosu/žrela	4	2	5	5
bris sluhovoda	1			
bris kože		2		
CVK			1	
epiduralni kateter (konica)				1
urin	9	7	1	2
blato	1	1		2
bris vagine			1	
skupno	46	30	28	25

Tabela 1. Število MRSA-pozitivnih kužnin od 2000 do 2003. Vsaka pozitivna kužnina pomeni prvi izolat MRSA pri posameznem bolniku.

Število ugotovljenih nosilcev MRSA je bilo največje leta 2000. Število bolnikov za leto 2001, 2002 in 2003 vključuje samo novo odkrite bolnike. Vsako leto smo obravnavali še nekaj bolnikov, ki so bili znani nosilci MRSA iz prejšnjih let. MRSA je bila največkrat ugotovljena v brisu rane.

Od leta 2004 izvajamo aktivno iskanje nosilcev MRSA na oddelkih z večjim tveganjem. To so intenzivni oddelek, predoperativni oddelek (od 2007 E II in E IV), H II ORL in H I (od 2008 tudi D I). Bolnikom z dejavniki tveganja ob sprejemu odvzamemo nadzorne kužnine po protokolu. Upošteva se navodila Komisije za obvladovanje bolnišničnih okužb Onkološkega inštituta.

Bolnikom s kakršno koli rano (vključene so tudi vse stome) odvzamemo bris nosu in rane, tistim brez rane pa bris nosu in kožnih gub. Če ima bolnik vstavljen kateter, ki prehaja skozi

Vrsta kužnine (izolirana MRSA)	leto 2004	leto 2005	leto 2006	leto 2007	leto 2008
bris rane	18	3	6	7	5
sputum/aspirat traheje	1	5	1	2	1
CVK	1				
urin	2	2			
blato	1				
skupno	23	10	7	9	6

Tabela 2. Število MRSA pozitivnih kužnin (brez nadzornih) od leta 2004 do 2008. Vsaka pozitivna kužnina pomeni prvi izolat MRSA pri posameznem bolniku.

kožo, ali dren več kot 24 ur, odvzamemo tudi bris vstopnega mesta. Če ima urinski kateter več kot 24 ur, odvzamemo še urin. Če je bolnik ob sprejemu intubiran, odvzamemo tudi aspirat traheje (tabela 2).

MRSA je bila največkrat ugotovljena v brisu rane. To so bile predvsem nezaceljene pooperativne rane z izcedkom (največkrat po laparatomijah) in traheostome. Včasih je bil nezaceljen zelo kratek segment rane, dolg komaj 1 do 2 cm. Največ pozitivnih kužnin je bilo leta 2004 (tabela 3, 4).

	leto 2004	leto 2005	leto 2006	leto 2007	leto 2008
število bolnikov z odvzetimi nadzornimi kužninami	315	373	411	199	340
število bolnikov s pozitivnimi nadzornimi kužninami	41	19	16	10	10

Tabela 3. Število bolnikov, ki smo jim odvzeli nadzorne kužnine za ugotavljanje MRSA po protokolu od 2004 do 2008.

	leto 2004	leto 2005	leto 2006	leto 2007	leto 2008
število bolnikov z ugotovljeno MRSA iz nadzornih kužnin	41	19	16	10	10
število bolnikov z ugotovljeno MRSA iz drugih kužnin	23	10	7	9	6
skupno	64	29	23	19	16

Tabela 4. Število bolnikov z ugotovljeno MRSA iz nadzornih in drugih kužnin.

Vsako leto smo odvzeli nadzorne kužnine 300 do 400 bolnikom, najmanj leta 2007, le 199 bolnikom. Največ pozitivnih je bilo leta 2004, 41 bolnikov. Leta 2007 in 2008 je bilo pozitivnih po 10 bolnikov na leto. Največkrat pozitivna kužnina je bil tudi pri nadzornih kužninah bris rane (največkrat pooperativne).

Leto	Delež MRSA/MSSA
2000	16,7 %
2001	10,4 %
2002	13,9 %
2003	11,1 %
2004	13,8 %
2005	6,8 %
2006	4,1 %
2007	5,2 %
2008	4,4 %

Tabela 5. Delež MRSA med vsemi izolati *Staphylococcus aureus* na Onkološkem inštitutu.

Pomemben podatek je delež MRSA med vsemi izolati *S. aureus*. Upošteva se le en izolat na bolnika (tabela 5).

Delež MRSA med vsemi izolati *S. aureus* upada. Podatke nam vsako leto prijazno posreduje Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani.

Sklep

MRSA je pomemben povzročitelj bolnišničnih okužb. Smrtnost je velika zaradi slabega baktericidnega delovanja razpoložljivih an-

tibiotikov. Pomembno je izvajanje ukrepov za preprečevanje širjenja MRSA. Ti vključujejo razkuževanje rok zdravstvenega osebja, aktivno iskanje nosilcev MRSA, izolacijo, dekolonizacijo in čim bolj racionalno uporabo antibiotikov.

Na Onkološkem inštitutu izvajamo aktivno iskanje nosilcev MRSA od leta 2004. Prisotnost MRSA je bila največkrat ugotovljena v pooperativni rani. Najpogostejši dejavnik tveganja sta predhodna hospitalizacija in kirurški poseg. Število bolnikov z MRSA v zadnjih letih upada.

Viri

1. Casewell MW. The nose: an underestimated source of *Staphylococcus aureus* causing wound infection. *J Hosp Infect* 1998; 40 Suppl B: S3–11.
2. Hardy KJ et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. *Br J Anaesth* 2004; 92 (1): 121–30.
3. Kocjan B, Seme K, Poljak M. Genetska osnova odpornosti *Staphylococcus aureus* proti metilinu. *Med Razgl* 2004; 43 (4): 411–7.
4. Blaser G et al. Effect of medical honey on wounds colonised or infected with MRSA. *J Wound Care* 2007; 16, 8: 325–9.
5. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135–6.
6. Anon. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 565–7.
7. <http://www.riwm.nl/earss>. EARSS Annual report 2007.
8. Rezar L, Trampuž A. Proti metilinu odporen *Staphylococcus aureus* kot nevarna bolnišnična klica. *Zdravst Vestn* 2002; 71: 543–7.
9. Navodila za preprečevanje širjenja MRSA v bolnišničnem okolju. Komisija za obvladovanje bolnišničnih okužb. Onkološki inštitut, Ljubljana 2001.
10. McClain K. Immunodeficiency secondary to infiltrative disease and malignancy. In: Rich RR, eds. *Clinical immunology*. 1996: 817–23.
11. Freifeld A, Walsh T, Pizzo P. Infections in the cancer patient. In: DeVita V, eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 1997: 2659–64.

