

# Značenje karbapenem - rezistentnih enterobakterija u bolničkoj sredini

---

**Hostić, Martina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:997338>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Martina Hostić**

**Značenje karbapenem-rezistentnih  
enterobakterija u bolničkoj sredini**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Martina Hostić**

**Značenje karbapenem-rezistentnih  
enterobakterija u bolničkoj sredini**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Zrinke Bošnjak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Mentor: prof. dr. sc. Zrinka Bošnjak

## POPIS KRATICA

*A. baumannii*- *Acinetobacter baumannii*

CRE- karbapenem-rezistentna enterobakterija (eng. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*)

CTX-M– eng. Cefotaximase-Munich extended spectrum  $\beta$ -lactamase

ESBL- beta-laktamaza proširenog spektra (eng. extended spectrum  $\beta$ -lactamase)

*E. coli*- *Escherichia coli*

GES- eng. Guiana extended-spectrum  $\beta$ -lactamase

HAI- infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi (eng. Healthcare-Associated Infections)

IMS- infekcija mokraćnog sustava

IPC- prevencija i kontrola infekcija (eng. Infection Prevention and Control)

*K. pneumoniae*- *Klebsiella pneumoniae*

KPC- eng. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

KBC- Klinički bolnički centar

MDR- multirezistentan (eng. multi-drug resistant)

MBL- metalo- $\beta$ -laktamaza (eng. metallo- $\beta$ -lactamase)

NmcA/IMI- eng. not metalloenzyme carbapenemase/ imipeneme-hydrolysing  $\beta$ -lactamase

NDM- eng. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase

OXA- oksacilinaza (eng. oxacillinase)

PBP- "proteini koji vežu peniciline", PBP molekule (eng. "penicillin binding protein")

*P. aeruginosa* – *Pseudomonas aeruginosa*

*S. marcescens*- *Serratia marcescens*

SME- eng. *Serratia marcescens* enzyme

spp.- vrste (lat. species)

SŽS- Središnji živčani sustav

SFC-1 – eng. extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Serratia fonticola*

SHV-38 – eng. sulfhydryl variable  $\beta$ -lactamase

TEM- eng. temoniera  $\beta$ -lactamases enzymes

VIM- eng. Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD .....	1
3.1 Enterobakterije .....	3
3.2 Oportunističko patogene enterobakterije .....	5
3.3 Mehanizam djelovanja karbapenema .....	9
3.4 Mehanizam rezistencije enterobakterija na karbapeneme .....	11
4. MJERE ZA PREVENCIJU I KONTROLU CRE .....	16
4.1 Upravljanje propisivanjem antibiotika .....	16
4.2 Mjere prevencije i kontrole infekcija .....	17
5. RASPRAVA .....	23
6. ZAKLJUČAK .....	30
7. ZAHVALA .....	31
8. POPIS LITERATURE .....	32
9. ŽIVOTOPIS.....	35

## 1. SAŽETAK

### Značenje karbapenem-rezistentnih enterobakterija u bolničkoj sredini

Martina Hostić

Sve veći problem diljem svijeta stvaraju infekcije uzrokovane multirezistentnim bakterijama među koje ubrajamo enterobakterije otporne na karbapeneme. Karbapenemi su antibiotici koji se često koriste kao zadnja terapijska opcija za liječenje infekcija koje uzrokuju multirezistentne gram-negativne bakterije. Pokazuju stabilnost prema većini  $\beta$ -laktamaza gram-negativnih bakterija. Međutim, stabilnost prema  $\beta$ -laktamazama nije potpuna jer podliježu hidrolizi karbapenemazama iz grupe A, B i D. Rezistenciji može pridonijeti i pojačana aktivnost efluksnih pumpa te gubitak porina vanjske membrane. U enterobakterija se može razviti smanjena osjetljivost na karbapeneme i zbog gubitka porina vanjske membrane u kombinaciji s produkcijom ESBL ili AmpC  $\beta$ -laktamaza. Karbapenemaza producirajući izolati enterobakterija su otporni na većinu  $\beta$ -laktama, a nerijetko se otpornost javlja i na druge skupine antibiotika. Stoga, liječenje infekcija uzrokovanih ovim izolatima predstavlja izazov koji tek treba nadići. Pojava i širenje karbapenemaza producirajućih enterobakterija značajno pridonosi povećanom pobolu i smrtnosti pacijenata te povećanim troškovima liječenja. Širenje CRE danas predstavlja globalnu prijetnju s obzirom da su u većini zemalja široko rasprostranjene. Često uzrokuju manje ili veće epidemije u zdravstvenim ustanovama. Kako bi se spriječilo širenje infekcija karbapenem-rezistentnim enterobakterijama u zdravstvenim ustanovama, prijeko je potrebno poduzeti učinkovite mjere prevencije i kontrole. Praktična primjena programa upravljanja propisivanja antibiotika i provedba mjera kontrole infekcija dva su ključna područja u prevenciji i kontroli MDR gram-negativnih bakterija u zdravstvenim ustanovama.

***Ključne riječi:*** enterobakterije,  $\beta$ -laktamski antibiotici, antimikrobna rezistencija, bolnička infekcija



## 2. SUMMARY

### **The importance of carbapenem-resistant enterobacteria in the hospital setting**

**Martina Hostić**

Infections caused by the multidrug-resistant bacteria, including carbapenem-resistant enterobacteria, are a growing problem worldwide. Carbapenems are often used as a last therapeutic option to treat infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria. They show stability to most  $\beta$ -lactamases of gram-negative bacteria. However, their stability to  $\beta$ -lactamases is not perfect as they are subject to hydrolysis by carbapenemase groups A, B and D. Increased efflux pump activity and loss of outer membrane porin may contribute to resistance. Decreased susceptibility to carbapenems may also develop in enterobacteria due to loss of outer membrane porin in combination with the production of ESBL or AmpC  $\beta$ -lactamases. Carbapenemase-producing isolates of enterobacteria are resistant to most  $\beta$ -lactams and resistance to other groups of antibiotics often occurs. Therefore, treating infections caused by these isolates is a challenge that has yet to be overcome. The occurrence and the spread of carbapenemase-producing enterobacteria significantly contributes to increased morbidity and mortality of patients and increased treatment costs. The spread of CREs today poses a global threat as they are widespread in most countries. They often cause smaller or larger epidemics in healthcare facilities. In order to prevent the spread of carbapenem-resistant enterobacteria infections in healthcare facilities, it is essential to take effective prevention and control measures. The practical application of antibiotic prescribing management programs and the implementation of infection control measures are two key areas in the prevention and control of MDR gram-negative bacteria in healthcare facilities.

**Key words:** *enterobacteria,  $\beta$ -lactam antibiotics, antimicrobial resistance, nosocomial infection*

### 3. UVOD

Čovjek od najstarijih vremena nastoji objasniti prirodu infektivnih bolesti. Još u doba Staroga Zavjeta bio je poznat pojam "zaraznosti", ali i provođenje mjera zaštite od bolesti koje su istovremeno zahvatile velike skupine ljudi (izolacija gubavaca, spaljivanje njihove odjeće). Godine 1674. Anton van Leeuwenhoek prvi puta utvrđuje postojanje mikroorganizama pogledom u kapljicu vode kroz sustav leća s velikim povećanjem. Stotinjak godina nakon tog otkrića započelo je klasificiranje poznatih bakterija, a tek krajem 19. st. opisane su bakterije koje uzrokuju različite infekcije te su jasno povezane s tim infekcijama. Većina mikroorganizama je neškodljiva za čovjeka. Tek nekoliko stotina od više milijuna mikroorganizama su važni u medicini jer uzrokuju bolesti u čovjeka. Međutim, velika varijabilnost mikroorganizama neprestano dovodi do pojave novih inačica koje uzrokuju infekcije. Raznolikost i varijabilnost mikroorganizama neprekidna su prijetnja postupcima liječenja infekcija, stoga je njihovo proučavanje od velike važnosti za medicinu.<sup>1</sup>

Također, otkako je svijeta i vijeka postoji potreba za lijekovima pomoću kojih bi se infekcije uspješno liječile. Prvi takav lijek, kinin, primjenjivan je u 17. st. kod liječenja malarije. Međutim, razdoblje suvremene antimikrobne kemoterapije počinje početkom 20. st. otkrićem i kliničkom primjenom arsfenamina u liječenju sifilisa. Prvi antibiotik, penicilin, otkrio je Alexander Fleming ne sluteći koliko će to otkriće promijeniti svijet i medicinu u budućnosti. Pred Drugi svjetski rat, nakon što je uspješno izoliran čisti penicilin, započinje prava antibiotska era te se sljedećih četrdesetak godina nižu uspjesi u otkrivanju novih antimikrobnih lijekova. Pritom je važno naglasiti, gotovo paralelno s otkrivanjem i razvijanjem novih antibiotika bakterije su razvijale otpornost na njih.<sup>2</sup>

Uz nedvojbeno korisne i poželjne učinke, antibiotici ispoljavaju i negativne. Poznato je kako bakterije imaju dobro razvijene mehanizme genetske prilagodbe, shodno tome, posljedica uporabe antibiotika je uvijek razvoj rezistencije bakterija na njih.<sup>3</sup> Antibiotici za razliku od drugih lijekova ne djeluju samo na određeni mikroorganizam i pojedinca, već i na populaciju u cjelini.<sup>2</sup> Naime, budući se mikroorganizmi prenose s jednog čovjeka na drugog, nastanak rezistentnog mikroorganizma kod jedne osobe ujedno znači nastanak rezistencije u populaciji. Također, prilikom liječenja infekcija antibiotici ne razlikuju patogene bakterije od nepatogenih bakterija normalne flore pa se otpornost na antibiotike razvija i u bakterija normalne flore stvarajući tako rezervoare gena rezistencije u prirodi.<sup>3</sup> Posljedica toga je povećana otpornost bakterija na antibiotike.<sup>4</sup> Između ostalog, klinički značaj ove karakteristike antimikrobnih lijekova očituje se u spoznaji da oštećenu normalnu floru

nadomješta rezistentna bolnička flora. Rezistencija bakterija na antibiotike je važna evolucijska prednost za bakteriju. Za današnju medicinu antibiotici su skupina lijekova od neporecive važnosti. Gubitak djelotvornosti antibiotika izravno djeluje na uspjeh liječenja te ugrožava razvoj mnogih grana medicine.

Vremenom, neracionalnom i neodgovornom primjenom, prirodni izvor antibiotika se gotovo iscrpio. Dovedi smo se do ere koja nalikuje na preantibiotsku eru tj. početni način otkrivanja antibiotika putem kemijskih sinteza.<sup>2</sup> Nestašica novih antibiotika koji bi nadvladali mehanizme otpornosti na postojeće antibiotike posebno je izražena kod gram-negativnih bakterija.<sup>5</sup> Posljednja dva desetljeća 20. st. pozornost medicinske struke i farmaceutske industrije bila je usmjerena na problem širenja rezistentnih gram-pozitivnih bakterija (Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*, vankomicin-rezistentni enterokok). Međutim, početkom 21. st. pažnja se vraća na gram-negativne bakterije, a sve veću zabrinutost izaziva pojava enterobakterija otpornih na karbapeneme.<sup>6</sup> Bakterije iz porodice enterobakterija, poput *Escherichia coli* (*E. coli*) i *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), dio su normalne crijevne flore čovjeka, ali su i česti uzrok bolničkih i izvanbolničkih infekcija.<sup>7</sup> Zbog niske toksičnosti, a visoke baktericidnosti i širokog spektra djelovanja, β-laktamski antibiotici su najčešće korišteni antibiotici u liječenju bakterijskih infekcija.<sup>6</sup> Najviše zabrinjava stjecanje otpornosti enterobakterija na ovu grupu antibiotika s obzirom da su karbapenemi često posljednja terapijska opcija za liječenje infekcija uzrokovanih multirezistentnim (eng. multidrug-resistant, MDR) gram-negativnim bakterijama.<sup>8</sup> Rezistencija na karbapeneme u enterobakterija nastaje različitim mehanizmima, ali najčešće zbog produkcije karbapenemaza iz grupe A, B i D. Pojačana aktivnost efluksnih pumpa i gubitak porina vanjske membrane također mogu pridonijeti rezistenciji. U enterobakterija se može razviti smanjena osjetljivost na karbapeneme i zbog gubitka porina vanjske membrane u kombinaciji s produkcijom β-laktamaza proširenog spektra (eng. extended spectrum beta-lactamase, ESBL) ili plazmidnih AmpC β-laktamaza.<sup>8</sup> Pojava β-laktamaza koje mogu djelotvorno hidrolizirati karbapeneme ugrozila je kliničku korisnost ove skupine antibiotika i približila izazovu višestruke rezistencije na lijekove u gram-negativnih štapića.<sup>9</sup> Pored toga, zabrinjava činjenica da širenje MDR enterobakterija predstavlja veliku prijetnju liječenju i izvanbolničkih infekcija s obzirom da su enterobakterije kao dio fiziološke mikrobiote često izložene primjeni antibiotika, a širenje jednom nastalih mutanti teško je uočiti i kontrolirati.<sup>10</sup> Razni genetski mehanizmi su odgovorni za rezistenciju na karbapeneme. Jedan od njih posredovan je plazmidima, karakteristikom koja karbapenem-rezistentne enterobakterije (eng. Carbapenem-

Resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) čini naročito virulentnima. Plazmidi, osobito rašireni među enterobakterijama, posjeduju gene koji kodiraju karbapenemaze te se horizontalnim širenjem rezistencija može prenijeti s jedne bakterijske vrste na drugu. Posljedično, više bakterijskih vrsta postaje rezistentno na lijekove. Nadalje, horizontalno širenje rezistencije ne samo s jedne bakterijske vrste na druge, već i s pacijenta na pacijenta, povećava rizik od pojave bolničkih epidemija. Pravilna i brza identifikacija CRE važna je kako bi se spriječilo širenje takvih izolata unutar bolnica te kako bi se izbjegao terapijski neuspjeh.<sup>11</sup>

Pojava karbapenemaza u izolatima enterobakterija ograničava terapijske mogućnosti, a u dogledno vrijeme se ne očekuju novi antibiotici za liječenje infekcija uzrokovanih karbapenem-rezistentnim enterobakterijama.<sup>9, 11</sup>

Mjere nadzora i kontrole infekcija najvažnije su u sprječavanju širenja infekcija uzrokovanih s CRE. Strogo poštivanje mjera predostrožnosti najbolja je obrana od infekcija posebice kada su mogućnosti liječenja ograničene.<sup>11</sup>

### 3.1 Enterobakterije

Naziv *Enterobacteriaceae* obuhvaća najveću heterogenu porodicu medicinski značajnih gram-negativnih štapića. Enterobakterije su klasificirane u rodove s obzirom na biokemijska svojstva, strukturu antigena te molekularnu analizu genoma. Danas je opisano više od 50 rodova te nekoliko stotina vrsta i podvrsta. Zbog neosporne kompleksnosti, taksonomija enterobakterija još uvijek se razvija. Usprkos raznolikosti ove porodice bakterija, tek nekoliko vrsta uzrokuje infekcije u ljudi. Ipak, 1/4 do 1/3 svih bakterijemija, više od 70% infekcija mokraćnog sustava (IMS) te mnoge crijevne infekcije uzrokovane su ovom porodicom bakterija.<sup>12</sup>

Riječ je o sveprisutnim organizmima koji se mogu pronaći rašireni u prirodi (tlo, voda, biljke) ili su dio normalne crijevne flore ljudi i životinja. Enterobakterije su kratki gram-negativni štapići, fakultativno anaerobni, lišeni sposobnosti stvaranja spora. Uz pokoju iznimku, temperatura od 37°C im je optimalna za rast i razmnožavanje. Većina vrste je pokretna te razlikujemo vrste koje sadrže ili ne sadrže kapsulu. Sojevi roda *Klebsiella* te neki sojevi roda *Enterobacter* imaju osobito razvijenu kapsulu. Sve enterobakterije posjeduju fimbrije (pile). Antigenska struktura enterobakterija jest kompleksna. Međutim, sve enterobakterije

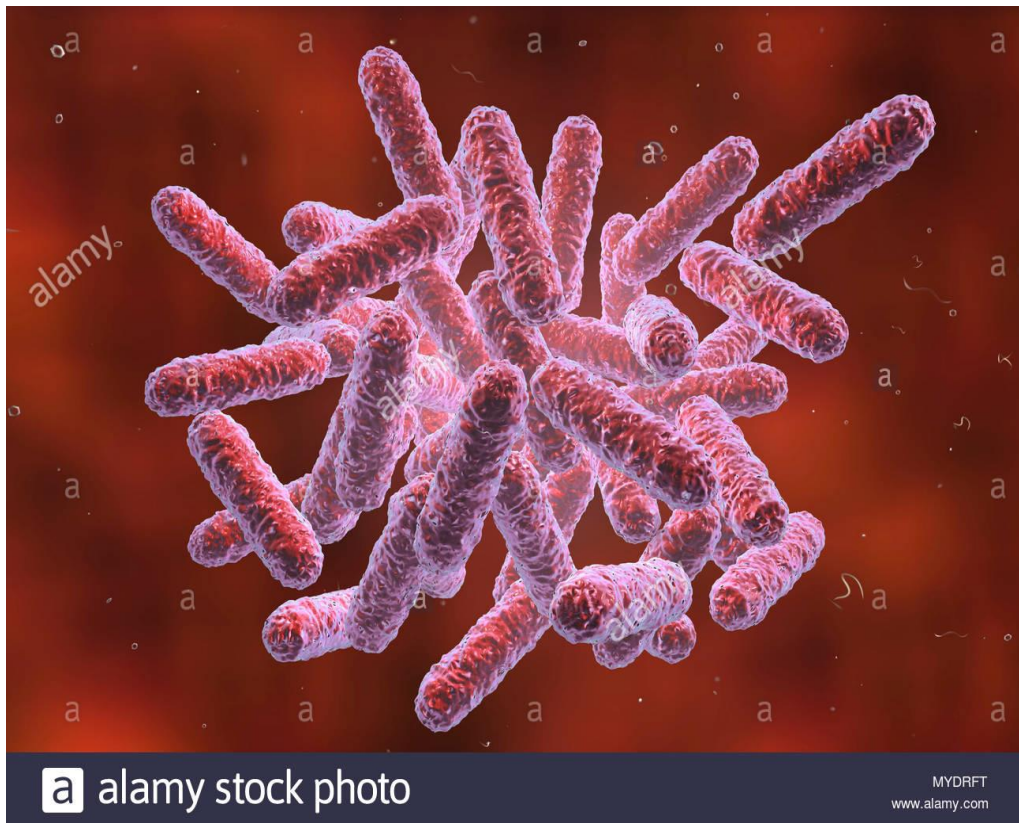
sadržavaju zajednički somatski (O) antigen (lipopolisaharid). Pokretne vrste imaju flagelarni (H) proteinski antigen, a inkapsulirane i kapsularni (K) polisaharidni ili proteinski antigen.

Posjeduju i sposobnost prilagodbe na različite izvore prehrane u okolini. Mogu se koristiti vrlo raznolikim supstratima (ugljikohidratima, aminokiselinama, alkoholom), a sve se koriste glukozom. Na katalazu su pozitivne, a na oksidazu negativne što može poslužiti u razlikovanju enterobakterija od ostalih gram-negativnih štapića. Neke se koriste laktozom, dok se druge njome ne koriste. Također, otpornost prema žučnim solima je korisna karakteristika u dijagnostičkoj mikrobiologiji.

Enterobakterije su uglavnom otporne na vanjske uvjete te sadrže nekoliko zajedničkih čimbenika patogenosti: endotoksin, sekrecijski sustav tipa III, sposobnost pribavljanja željeza, otpornost na baktericidnu aktivnost seruma te različiti egzotoksini i bakteriocini. Infekcije uzrokovane ovim bakterijama mogu biti egzogenog ili endogenog tipa.

Dijelimo ih na primarno patogene enterobakterije (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, određeni patotipovi *E. coli*, određene vrste i podvrste u rodu *Klebsiella*) te oportunističke enterobakterije (komezalni tipovi *E. coli*, određene vrste i podvrste u rodu *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*).

Iako se infekcije enterobakterijama relativno jednostavno dijagnosticiraju, liječenje istih zahtijeva izradu testova osjetljivosti jer je većina enterobakterija razvila otpornost na neki od antimikrobnih lijekova.



Slika 1. Računalna ilustracija gram-negativne štapićaste bakterije. Preuzeto s:

<https://www.alamy.com/stock-photo/enterobacteriaceae.html>

### 3.2 Oportunističko patogene enterobakterije

Oportunističke enterobakterije široko su rasprostranjene u prirodi, kao komenzali u probavnom sustavu ljudi i životinja, ali i slobodno živeći u vodi, tlu i na biljkama. Kao oportunistički patogeni, najčešće uzrokuju infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi (eng. Healthcare-Associated Infections, HAI). Pritom, važno je naglasiti kako su ove bakterije stekle visoku otpornost prema antimikrobnim lijekovima u bolničkim uvjetima.

#### 3.2.1 Komenzalni tipovi *Escherichia coli*

*E. coli* je najčešća i najvažnija vrsta roda *Escherichia*. Znanstvenik Theodor Escherich prvi puta ju opisuje krajem 19. st. Danas predstavlja jedan od najpoznatijih mikroorganizama

uopće. Mnoštvo sojeva ovog mikroorganizma je sposobno uzrokovati bolest, ali razlikujemo patotipove s većom virulencijom.

Fiziologija i struktura *E. coli* tipična je za enterobakterije. Poput drugih enterobakterija, sojevi *E. coli* posjeduju opće čimbenike patogenosti. Međutim, sojeve koji posjeduju specifične čimbenike virulencije nazivamo patotipovima *E. coli*.

*E. coli* koje ne posjeduju specifične čimbenike virulencije čine najveći dio fakultativne bakterijske flore u probavnom sustavu te su korisne kao obrana sluznice od naseljavanja novih, možda patogenih bakterija iz okoline. Ipak, ukoliko dospiju iz probavnog sustava u unutarnju sredinu organizma, djelovanjem općih čimbenika virulencije uzrokuju bakterijemiju i sepsu te krvlju mogu dospjeti do bilo kojeg organa i tamo uzrokovati infekciju. Osobito su tim infekcijama podložni imunokompromitirani bolesnici.

S obzirom da je liječenje tih infekcija antimikrobno, svakom kliničkom izolatu *E. coli* treba testirati osjetljivost na antimikrobne lijekove.

Većina infekcija uzrokovanih *E. coli* je endogenog tipa, ali u bolničkim uvjetima *E. coli* se može prenijeti s bolesnika na bolesnika i tako uzrokovati egzogene infekcije.

*E. coli* kao patogeni uzročnik najčešće je izolirani gram-negativni štapić u septičnih bolesnika, odgovorna je za više od 80% svih izvanbolničkih i jednako mnogo bolnički stečenih IMS.<sup>12</sup> Dok je *E. coli* najčešći uzročnik IMS, ostale enterobakterije češće uzrokuju komplicirane IMS ili infekcije raznih sustava povezanih s bolničkom skrbi.<sup>10</sup>

### 3.2.2 *Klebsiella*

U rodu *Klebsiella* razlikujemo nekoliko vrsta koje mogu uzrokovati infekciju u čovjeka. Pojedine vrste su komenzali i oportunistički patogeni, a neke vrste su primarni patogeni.

Vrsta *K. pneumoniae* ima tri podvrste: *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *K. pneumoniae* subsp. *ozenae* i *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis*.

Podvrsta *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* gotovo uvijek se naziva samo *K. pneumoniae*. Predstavlja najčešće izoliranu *Klebsiellu* u infekcijama kod ljudi.<sup>1</sup> Primarno je patogena za respiratorni sustav, ali može uzrokovati i IMS. U uvjetima oslabljene otpornosti čovjeka, zbog neke druge bolesti, uzrokuje infekcije u različitim organima i sustavima. To su uglavnom HAI od kojih su najteže sepsa i meningitis.

Osobito je značajna njena otpornost prema antibioticima. Naime, visoka otpornost na antibiotike iz različitih skupina čini ih velikim terapijskim problemom u bolnicama.

### 3.2.3 *Proteus, Providencia, Morganella*

Zbog svoje srodnosti, ova tri roda se zajedno opisuju. Riječ je o gram-negativnim pokretnim štapićima sa svim karakteristikama porodice *Enterobacteriaceae*.

Ipak, od ova tri roda najčešći uzročnik infekcija u ljudi je rod *Proteus*.<sup>1</sup> Na temelju biokemijskih obilježja razlikuje se više vrsta unutar roda *Proteus*, ali samo *Proteus mirabilis* i rjeđe *Proteus vulgaris* uzrokuju infekcije ljudi. *Proteus* uzrokuje IMS kod osoba s urinarnim kateterom ili abnormalnostima mokraćnog sustava. Kod imunokompromitiranih bolesnika može uzrokovati infekcije rana, pneumoniju, sepsu i druge infekcije.

U rodu *Morganella* opisuje se vrsta *Morganella morganii* nekoć *Proteus morganii*, ali je izdvojena iz roda *Proteus* zbog male homolognosti njihovih DNA. *Morganella* je, poput *Proteusa*, značajan uzročnik bolničkih IMS, ali i sepsu u imunokompromitiranih bolesnika.

U rodu *Providencia* tri vrste uzrokuju oportunističke infekcije u ljudi: *Providencia rettgeri*, *Providencia stuarti* i *Providencia alcalifaciens*. Uglavnom uzrokuju bolničke IMS.

Osjetljivost na antibiotike nije predvidiva te se uvijek mora raditi test osjetljivosti.

### 3.2.4 *Enterobacter, Serratia, Citrobacter*

Vrste rodova *Enterobacter*, *Serratia* i *Citrobacter* čine pokretni gram-negativni štapići sa svim osobinama porodice *Enterobacteriaceae*.

U imunokompetentnih osoba ne uzrokuju infekcije, ali se nerijetko izoliraju kao uzročnici različitih bolničkih infekcija. Budući ima mnogo rezistentnih izolata, njihova otpornost na antibiotike je značajna te uvelike komplicira liječenje.

*Enterobacter* je enterobakterija vrlo slična *Klebsielli*, ali pokretna. Najčešće vrste izolirane iz kliničkih izolata su *Enterobacter aerogens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii* i *Enterobacter agglomerans*.<sup>1</sup> Uzrokuje različite bolničke infekcije poput pneumonija, IMS, infekcije povezane s intravaskularnim kateterima te sepsu. *Enterobacter* je bakterija osjetljiva



na različite antibiotike, ali vrlo lagano stječe otpornost prema većini antibiotika, naročito u bolničkoj sredini.

Tri se vrste *Serratia* pojavljuju u bolničkim infekcijama. *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) uzročnik je bolničkih infekcija kod imunokompromitiranih bolesnika, dok se *Serratia liquefaciens* i *Serratia rubidea* rjeđe pojavljuju kao uzročnici bolesti.

U rodu *Citrobacter* dvije vrste nalazimo u bolničkim infekcijama. Najčešće se izolira *Citrobacter freundii*.<sup>1</sup> *Citrobacter diversus* opisuje se kao uzročnik epidemijskog meningitisa, apscesa SŽS-a i sepse u novorođenčadi.

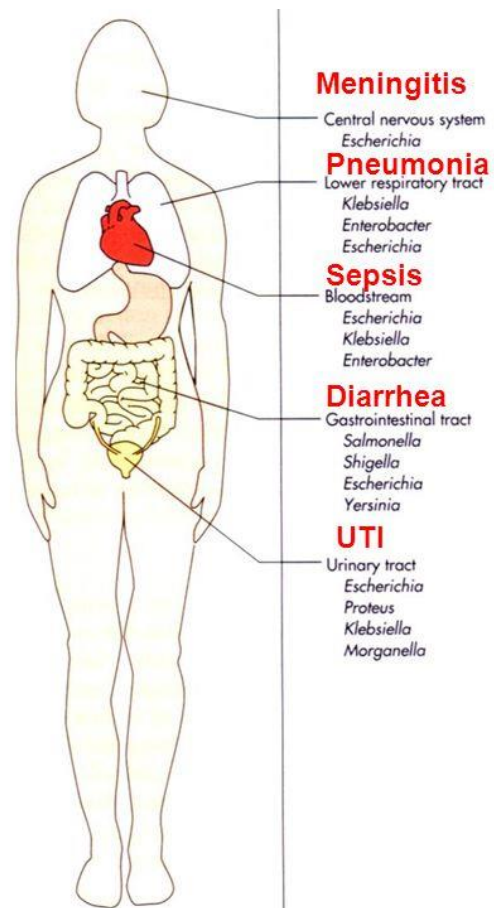
## Enterobacteriaceae

### Opportunistic pathogens

*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Serratia marcescens*  
*Proteus* spp.  
*Providencia* spp.  
*Citrobacter* spp.

### Obligate pathogens

*Salmonella* spp.  
*Shigella* spp.  
*Yersinia* spp.  
Some *E. coli* strains



Slika 2. Primarno i oportunističko patogene enterobakterije. Preuzeto s:

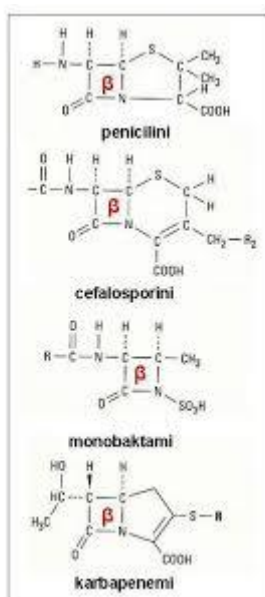
<https://slideplayer.com/slide/5671893/>

### 3.3 Mehanizam djelovanja karbapenema

Prema mehanizmu djelovanja na bakterijsku stanicu, antibiotici se dijele u nekoliko skupina unutar kojih se dijele s obzirom na kemijski sastav. Analizirajući mehanizme djelovanja antibiotika na ciljni mikroorganizam, među inim, razlikujemo antibiotike koji djeluju na staničnu stijenku bakterija. Skupinu antibiotika koji djeluju na sintezu bakterijske stanične stijenke čine  $\beta$ -laktamski antibiotici (penicilini, cefalosporini, karbapenemi, monobaktam), glikopeptidni antibiotici i bacitracin.  $\beta$ -laktamski antibiotici su terapijski izrazito važni i klinički jedna od najčešće korištenih skupina antibiotika.<sup>13</sup> Često se pod ovu skupinu antibiotika navode i inhibitori  $\beta$ -laktamaza (klavulonska kiselina, sulbaktam i tazobaktam) koji imaju  $\beta$ -laktamsku strukturu, ali im je antibakterijsko djelovanje vrlo slabo.

$\beta$ -laktamski prsten je sastavni dio kemijske strukture  $\beta$ -laktamskih antibiotika. Predstavlja temelj njihova djelovanja, ali je istovremeno i temelj za nastanak otpornosti na njih.  $\beta$ -laktamski antibiotici se međusobno razlikuju u strukturi prstena koji se nadovezuju na  $\beta$ -laktamski prsten i u strukturi postraničnih lanaca. Imaju veliku terapijsku širinu te djeluju baktericidno. Osnovni mehanizam njihovog baktericidnog učinka je inhibicija sinteze bakterijskog staničnog zida.

Peptidoglikan je najvažnija komponenta bakterijske stanične stijenke. Pruža joj čvrstoću i oblik te otpornost na mehanička i osmotska oštećenja. Glavne komponente peptidoglikana jesu N-acetilglukozamin i N-acetilmuraminska kiselina povezanih u lanac na koji su potom poprečno vezane molekule tetrapeptida i pentapeptida. Enzimi poput transpeptidaze, karboksipeptidaze i endopeptidaze sudjeluju u poprečnom umrežavanju tih molekula. Navedeni regulatorni enzimi nazivaju se "proteinima koji vežu penicilin" ili PBP molekulama (eng. "penicillin binding protein") te predstavljaju ciljno mjesto djelovanja  $\beta$ -laktamskih antibiotika.  $\beta$ -laktamski antibiotici postižu baktericidan učinak nakon vezanja za PBP molekule čime ih inaktiviraju. Inaktivacijom PBP molekula dolazi do inhibicije sinteze peptidoglikana što rezultira smrću bakterije.



Slika 3. Shematski prikaz strukture  $\beta$ -laktamskih antibiotika. Preuzeto s:

[https://www.google.com/search?q=beta-laktamski+prsten&client=firefox-b-d&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiDzMmgtr3pAhVqxoUKHWzqC34Q\\_AUoAXoECAsQAaw&biw=1366&bih=654#imgc=L21X7SnRjmLeMM](https://www.google.com/search?q=beta-laktamski+prsten&client=firefox-b-d&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiDzMmgtr3pAhVqxoUKHWzqC34Q_AUoAXoECAsQAaw&biw=1366&bih=654#imgc=L21X7SnRjmLeMM)

Karbapenemi su  $\beta$ -laktamski antibiotici širokog spektra tradicionalno smatrani prvom linijom obrane protiv najtežih infekcija uzrokovanih otpornim sojevima gram-negativnih bakterija.<sup>14</sup> U odnosu na ostale  $\beta$ -laktamske antibiotike, spektar djelovanja karbapenema obuhvaća gram-negativne, gram-pozitivne i anaerobne bakterije.

Prvi otkriveni karbapenem je tienamicin, nastao kao metabolički produkt bakterije *Streptomyces species* (spp.), iz kojega su naknadno izvedeni polusintetski i sintetski derivati. Prvi karbapenem u kliničkoj upotrebi bio je imipenem. Danas se još koriste meropenem i ertapenem, a na američkom tržištu dostupan je i doripenem. Meropenem, za razliku od imipenema, nije osjetljiv na renalnu dihidropeptidazu te se daje bez cilostatina za kojeg je poznato da ima neurološke posljedice.

Karbapenemi se vežu na različite PBP stanične stijenke gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija, sprječavajući tako sintezu peptidoglikana i dovodeći do smrti bakterijske stanice. U usporedbi s imipenemom, meropenem je slabije aktivan prema gram-pozitivnim bakterijama, ali je djelotvorniji prema gram-negativnim bakterijama dok ertapenem ima najslabiji antimikrobni učinak među karbapenemima te nema učinak na nefermentativne bakterije.<sup>1</sup>

Karbapenemi su stabilni prema većini  $\beta$ -laktamaza gram-negativnih bakterija. Stabilnost im osigurava prostorna organizacija postraničnog lanca. Ipak, neke  $\beta$ -laktamaze (karbapenemaze) mogu ih djelotvorno hidrolizirati.<sup>15</sup>

Premda meropenem može najbolje detektirati proizvodnju karbapenemaza, u laboratoriju se najčešće uočava rezistencija na ertapenem. Međutim, ertapenem nije dovoljno specifičan s obzirom da rezistenciju iskazuje i u ESBL izolata te izolata AmpC cefalosporinaza.<sup>8</sup>

Karbapenemaze mogu biti izražene u različitom stupnju, a razlikuju se ovisno o biokemijskim osobinama i aktivnosti prema pojedinim  $\beta$ -laktamima. Uz prisutnost drugih mehanizama rezistencije, izolati koji proizvode karbapenemaze pokazuju širok raspon rezistentnih fenotipova.

### 3.4 Mehanizam rezistencije enterobakterija na karbapeneme

Otpornost na karbapeneme u gram-negativnih bakterija može nastati jednim ili kombinacijom nekoliko različitih mehanizama. Međutim, proizvodnja enzima  $\beta$ -laktamaza je najvažniji mehanizam otpornosti na  $\beta$ -laktamske antibiotike.<sup>14</sup>

Za razliku od ostalih  $\beta$ -laktamskih antibiotika, karbapenemi su stabilni prema većini  $\beta$ -laktamaza. Međutim, njihova stabilnost usprkos sporij hidrolizi nije potpuna. Naime, uz smanjenu propusnost vanjske membrane dolazi do smanjene osjetljivosti. Karbapenemazama nazivamo  $\beta$ -laktamaze koje djelotvorno hidroliziraju karbapeneme.

Riječ je o složenoj skupini različitih  $\beta$ -laktamaza koje povezuje nekoliko zabrinjavajućih osobina. Inaktivacija, uz gotovo sve  $\beta$ -laktamske antibiotike, obuhvaća i karbapeneme. Nalazimo ih u izolatima enterobakterija i nefermentativnih bakterija kao što su *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) i *A. baumannii*. Pripadaju im prirodene kromosomske  $\beta$ -laktamaze nekih vrsta gram-negativnih bakterija (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas* spp., *Chryseobacterium* spp. i neki sojevi *Bacteroides fragilis*) te stečene karbapenemaze.

Prisutnost karbapenemaza u enterobakterija prepoznata je nedugo nakon što su karbapenemi ušli u uporabu. Stečene karbapenemaze identificirane u enterobakterija pripadaju različitim Amblerovim molekularnim klasama  $\beta$ -laktamaza. Za razliku od enzima iz molekularnih klasa A, B i D, AmpC  $\beta$ -laktamaze molekularne klase C rijetko same uzrokuju rezistenciju na karbapeneme.<sup>6</sup> Uz klasifikacijsku shemu  $\beta$ -laktamaza prema Ambleru upotrebljava se i

klasifikacija po Bushu i suradnicima. Ova klasifikacija se temelji na supstratu koji ovi enzimi hidroliziraju i tvari koja ih inhibira.

U klasi A nalaze se karbapenemaze koje hidroliziraju široki spektar  $\beta$ -laktama, a podložne su inhibiciji klavulanskom kiselinom i tazobaktamom. Karbapenemaze ovog molekularnog razreda uključuju sljedeće članove: SME (eng. *Serratia marcescens* enzyme), KPC (eng. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), NmcA/IMI (eng. not metalloenzyme carbapenemase/imipeneme-hydrolysing  $\beta$ -lactamase), GES (eng. Guiana extended-spectrum  $\beta$ -lactamase), SHV-38 (eng. sulfhydryl variable  $\beta$ -lactamase) i SFC-1 (eng. extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Serratia fonticola*).

Ukoliko isključimo KPC  $\beta$ -laktamaze, ove karbapenemaze vrlo slabo hidroliziraju meropenem te rijetko uzrokuju klinički značajnu rezistenciju.<sup>15</sup> U odnosu na KPC  $\beta$ -laktamaze koje su kodirane plazmidno, većina se gena koji kodiraju ove karbapenemaze nalazi na kromosomu. S obzirom da rezistencija kromosomski kodiranim karbapenemazama nije prenosiva, ne postoji opasnost od epidemijskog širenja.

Znatan broj karbapenemaza razreda A pronađen je pretežno u enterobakterija. Iznimka su GES i KPC karbapenemaze koje su proširene i među pseudomonasima, a oba enzima su pronađena i u acinetobakteru.

SME-1  $\beta$ -laktamaza je kromosomski kodirana karbapenemaza, prvi puta otkrivena u izolatu *S. marcescens* iz Ujedinjenog Kraljevstva 1982. godine.

Varijante kromosomski kodiranih enzima NmcA/IMI opisane su među izolatima *Enterobacter cloacae*.

Prvi GES pozitivan izolat *K. pneumoniae* pronađen je 1998. u Francuskoj kod pacijenta prethodno hospitaliziranog u Francuskoj Gvajani. Zbog spektra hidrolize, GES  $\beta$ -laktamaze ubrajale su se u  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra. Međutim, ubrzo je uočeno da mogu hidrolizirati i imipenem te su svrstane u karbapenemaze.

SFC i SHV skupine karbapenemaza sadrže po jednog kromosomski kodiranog člana. Enzim SFC-1 prvi puta je izoliran iz okolišnog izolata *Serratia fonticola* u Portugalu, a SHV-38 iz kliničkog izolata *K. pneumoniae* u Francuskoj.

KPC su najznačajnije karbapenemaze molekularnog razreda A jer uzrokuju visoki stupanj rezistencije na karbapeneme. Nadalje, ove karbapenemaze su kodirane plazmidno pa imaju potencijal epidemijskog širenja. Identificirano je nekoliko različitih varijanti KPC enzima.<sup>9</sup>

Pritom je važno napomenuti da se rezistencija na karbapeneme u ovom slučaju širi specifičnim sojem *K. pneumoniae* ST 258.<sup>6</sup> Plazmidi koji kodiraju KPC  $\beta$ -laktamaze ujedno sadrže gene rezistencije na ostale razrede antibiotike te su terapijske opcije prilično ograničene i najčešće uključuju kombinacijsku terapiju. Iako se najčešće javljaju u izolatima *K. pneumoniae*, opisane su i u izolatima *E. coli* i *Enterobacter* spp. te nešto rjeđe u izolatima ostalih enterobakterija.<sup>16</sup>

Karbapenemaze razreda B su metalo- $\beta$ -laktamaze (eng. metallo- $\beta$ -lactamase, MBL). To su klinički najvažnije karbapenemaze jer izazivaju najviši stupanj rezistencije na karbapeneme.<sup>15</sup> Uz sposobnost hidrolize svih karbapenema, karakterizira ih otpornost na komercijalno dostupne inhibitore i osjetljivost na kelatore metalnih iona.

Kromosomski enzimi koje proizvode bakterije iz okoliša i oportunistički patogeni (npr. *Aeromonas* spp., *Legionella gormanii* i *Stenotrophomonas maltophilia*) bile su prve otkrivene i proučavane MBL. Njihova učestalost usko je povezana s prevalencijom producirajućih vrsta. Međutim, vremenom je uočen porast u otkrivanju i širenju stečenih MBL. Najvažnije karbapenemaze razreda B jesu NDM (eng. *New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase*), VIM (eng. *Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase*), IMP (eng. *imipenemase*), SPM (eng. *Sao Paulo metallo- $\beta$ -lactamase*), SIM (eng. *Seoul imipenemase*), GIM (eng. *German imipenemase*), AIM (eng. *Adelaide imipenemase*), DIM (eng. *Dutch imipenemase*), KHM (*Citrobacter freundii* stain KHM243- Kyorin Hospital MBL), SMB (eng. *Serratia metallo- $\beta$ -lactamase*), TMB (*Tripoli metallo- $\beta$ -lactamase*) i FIM (eng. *Florence imipenemase*). Riječ je o enzimima prisutnih u izolatima enterobakterijama, pseudomonasa i acinetobaktera.

Geni koji kodiraju ove  $\beta$ -laktamaze smješteni su na prenosivim genetskim elementima poput integrona. Integroni istodobno posjeduju gene rezistencije na ostale skupine antibiotika, a prilikom udruživanja s plazmidima ili transposonima, omogućen je prijenos tih gena između bakterija i zbog toga mogu nastati bolničke epidemije koje je teško suzbiti.<sup>16</sup>

NDM je porodica MBL koje predstavljaju veliki terapijski problem. Naime, gen koji kodira ovu MBL je smješten na plazmidu, a može imati i do 14 determinanata rezistencije na antibiotike. Konjugacijom se rezistencija prenosi na ostale bakterije rezultirajući MDR fenotipom.<sup>15</sup> Osim u enterobakterija, enzimi NDM pronađeni su i u nefermentirajućih bakterija. U Europi je NDM-1 karbapenemaza prvi put izolirana iz kliničkog izolata *K. pneumoniae* krajem 2007. godine kod švedskog pacijenta prethodno hospitaliziranog u Indiji.

Vrlo brzo nakon prve izolacije došlo je do globalnog i eksplozivnog širenja ove MBL, a češće su u pacijenata s anamnestičkim podacima o putovanju ili hospitalizaciji u indijskom potkontinentu.

Enzim IMP-1 (eng. "active on imipenem") prvi puta je opisan u izolatu *P. aeruginosa* 1990. godine u Japanu. Danas su IMP enzimi prošireni među enterobakterijama, za razliku od VIM enzima koji su češće prisutni u nefermentirajućih gram-negativnih štapića.

Najučestalija porodica MBL su VIM-enzimi. Prva VIM metalo- $\beta$ -laktamaza (VIM-1) izolirana je iz izolata *P. aeruginosa* u Italiji 1997. godine. Međutim, danas je najčešće opisana i najproširenija metalo- $\beta$ -laktamaza VIM-2, prvi puta dokazana iz kliničkog izolata *P. aeruginosa* 1996. godine u Francuskoj.<sup>15</sup> Prve enterobakterije koje proizvode VIM karbapenemaze izolirane su 2001. godine u Grčkoj.

VIM, IMP i NDM karbapenemaze su, za razliku od ostalih do sada otkrivenih MBL, globalno proširene. Naime, ostale do sada otkrivene MBL imaju ograničenu geografsku rasprostranjenost budući da se producirajući izolati bakterija nisu proširili izvan granica izvorne države. Samim time su od manjeg kliničkog značaja.<sup>14</sup>

Karbapenemaze molekularnog razreda D čine oksacilinaze (eng. oxacillinase, OXA), a tipične su za vrstu *A. baumannii*. Osim karbapenema, spektar hidrolize obuhvaća i ostale  $\beta$ -laktamske antibiotike. Važno je napomenuti kako oksacilinaze mogu hidrolizirati imipenem, ali ne uvijek i meropenem. Rezistenciju na karbapeneme uzrokuju tek u kombinaciji s drugim mehanizmima rezistencije poput gubitka porina vanjske membrane ili efluksa.<sup>14</sup> Ove  $\beta$ -laktamaze su proširene među nefermentirajućim bakterijama, a rjeđe među enterobakterijama. Kodirane su na plazmidima i prenosive su s jedne bakterijske stanice na drugu.

OXA-48  $\beta$ -laktamaza jest karbapenemaza grupe D koja se najčešće opisuje u enterobakterija.<sup>15</sup>

OXA-48 karbapenemaza prvi puta je opisana 2001. godine u Turskoj među izolatima *K. pneumoniae*. Nakon 2008. godine pronađena je i u drugim Mediteranskim zemljama, a gen koji kodira ovu karbapenemazu proširio se i među drugim bakterijama.

Osim produkcije karbapenemaza iz skupine A, B i D, enterobakterije mogu razviti rezistenciju na karbapeneme zbog hiperprodukcije ESBL ili AmpC  $\beta$ -laktamaza u kombinaciji s gubitkom porina vanjske membrane.<sup>16</sup>

Geni koji kodiraju ESBL šire se konjugativnim prijenosom plazmida između bakterija istih ili različitih vrsta. Posljedično, mogu se javiti epidemije bolničkih infekcija. Značajan problem bolničkih infekcija bakterijama koje proizvode ESBL čini njihovo teško liječenje s obzirom da su multiplorezistentne na većinu antibiotika, osim karbapenema pa su oni terapijski izbor.<sup>16</sup>

Prva ESBL bila je SHV-2  $\beta$ -laktamaza opisana u izolatu *Klebsiella oxytoca* u Njemačkoj 1983. godine, a ubrzo nakon otkrića dolazi do globalnog širenja ESBL-pozitivnih izolata bakterija.

Tri najvažnije porodice  $\beta$ -laktamaza proširenog spektra jesu: TEM (eng. temoniera  $\beta$ -lactamases enzymes), SHV i CTX-M (eng. Cefotaximase-Munich extended spectrum  $\beta$ -lactamase). TEM i SHV  $\beta$ -laktamaze nastale su mutacijama enzima koji su se prvo proširili među izolatima *E. coli*. Riječ je o enzimima koji su uvjetovali rezistenciju samo na peniciline i cefalosporine prve generacije. Međutim, rezistencija uzima maha širenjem plazmida među izolatima *K. pneumoniae*. Mutacijom se promijenila konfiguracija aktivnog središta i proširio se spektar djelovanja enzima.<sup>6</sup>

CTX-M  $\beta$ -laktamaze su native ESBL nastale od kromosomskih  $\beta$ -laktamaza vrste *Kluyvera ascorbata* i *Kluyvera georgiana*.

Prva CTX-M  $\beta$ -laktamaza opisana je u Njemčkoj 1995. godine. Plazmidi s ovim  $\beta$ -laktamazama se šire u izvanbolničke izolate *E. coli* i bolničke izolate *K. pneumoniae*.

Ponovljenim prijelazom ovih kromosomskih  $\beta$ -laktamaza na plazmide rezultirao je formiranjem pet različitih skupina CTX-M enzima. Navedeni enzimi su različito geografski zastupljeni. CTX-M  $\beta$ -laktamaze su dominantan tip  $\beta$ -laktamaza proširenog spektra u mnogim zemljama, ali postoje i rjeđe vrste.

Plazmidne AmpC  $\beta$ -laktamaze su nastale prijenosom kromosomskog gena bakterija iz roda *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Pseudomonas* i *Acinetobacter* na plazmid čime je omogućen daljni prijenos tog gena između bakterija istih ili različitih vrsta. Ove  $\beta$ -laktamaze uzrokuju rezistenciju na peniciline, prvu, drugu i treću generaciju cefalosporina te kombinaciju penicilina i inhibitora  $\beta$ -laktamaza, ali ne djeluju na cefalosporine četvrte generacije i karbapeneme.



#### 4. MJERE ZA PREVENCIJU I KONTROLU CRE

Osim rezistencije na različite grupe antimikrobnih lijekova, izolati MDR gram-negativnih bakterija čine problem u zdravstvenim ustanovama jer su širom svijeta opisane brojne epidemije. Zbog sve veće upotrebe antibiotika širokog spektra, došlo je do porasta infekcija i kolonizacije  $\beta$ -laktamazama proširenog spektra. S obzirom da se ESBL infekcije uglavnom liječe karbapenemima, njihova povećana uporaba dovela je do povećanja pojave mikroorganizama rezistentnih na karbapeneme, osobito CRE te karbapenem rezistentnih *A. baumannii* i *P. aeruginosa*.<sup>17</sup> Širenje CRE danas predstavlja globalnu prijetnju s obzirom da su u većini zemalja široko rasprostranjene. Kako bi se njihovo širenje spriječilo, prijeko je potrebno poduzeti učinkovite mjere prevencije i kontrole infekcija na lokalnoj, nacionalnoj i međunarodnoj razini.

Djelotvorna implementacija programa upravljanja propisivanja antibiotika i implementacija mjera kontrole infekcija dva su ključna područja u prevenciji i kontroli MDR gram-negativnih bakterija u zdravstvenim ustanovama.

##### 4.1 Upravljanje propisivanjem antibiotika

Propisivanje antibiotika i rezistencija na antibiotike usko su povezani. Naime, područja s visokim razinama propisivanja antibiotika ujedno imaju visoke razine rezistencije na antibiotike. Nadalje, neprikladna i nekritična uporaba antibiotika dovodi do pojave MDR gram-negativnih bakterija.<sup>17</sup> Shodno tome, smanjenje neprimjerene uporabe antibiotika glavna je svrha programa upravljanja propisivanja antibiotika u zdravstvenim ustanovama. Implementacija programa upravljanja propisivanja antibiotika nužna je u svim zdravstvenim ustanovama tj. akutnim, izvanbolničkim i ustanovama za dugotrajno liječenje. Lokalne smjernice za kontrolu i promociju racionalne uporabe antibiotika moraju se redovito revidirati, a suradljivost sa smjericama nadzirati i provjeravati. Podatci o nadzoru nad antibioticima moraju uključiti informaciju o tome je li pravi antibiotik primijenjen u bolesnika koji ga zaista treba te je li primijenjen u pravo vrijeme, pravoj dozi i u pravom trajanju.

Strategije za promicanje primjerene uporabe antibiotika u zdravstvenim ustanovama uključuju sljedeće postupke:

- edukacija kliničkog osoblja o primjerenosti propisivanja antibiotika prema lokalnim smjericama i osjetljivosti

- podjela prihvaćenih lokalnih smjernica za kontrolu i promociju racionalne uporabe antibiotika liječničkom osoblju
- propisivati antibiotike samo ako su klinički indicirani
- razloge propisivanja jasno dokumentirati
- uzeti odgovarajuće mikrobiološke uzorke prije upotrebe antibiotika
- pregledati mikrobiološke rezultate i testove osjetljivosti te promijeniti terapiju prema njima ili prestati s terapijom ukoliko je bakterijska infekcija isključena
- propisivati antibiotike u preporučenom trajanju prema lokalnim smjernicama
- poticati primjenu antibiotika uskog spektra gdje je to moguće
- ograničiti neprimjerenu uporabu antibiotika širokog spektra, posebice cefalosporina treće generacije, karbapenema i kinolona

#### 4.2 Mjere prevencije i kontrole infekcija

Implementacija mjera kontrole infekcija drugo je ključno područje u prevenciji i kontroli infekcija (eng. Infection Prevention and Control, IPC) MDR gram-negativnim bakterijama u zdravstvenim ustanovama.

Smjernice i načela za IPC temeljene na dokazima moraju biti lako pristupačne, redovito ažurirane i prilagođene lokalnim potrebama. Uvođenje smjernica nužno je upotpuniti edukacijom i praktičnom obukom relevantnih zdravstvenih djelatnika o preporukama iz smjernica te nadzirati pridržavanje preporuka iz smjernica kako bi se postigla njihova uspješna primjena. Omogućiti edukaciju i praktičnu obuku koristeći demonstraciju tehnika (npr. higijenu ruku, primjerenu uporabu, oblačenje, sigurno skidanje i odlaganje osobnih zaštitnih sredstava, aseptičke tehnike..) već prilikom uvoda u posao za sve zdravstvene djelatnike. Edukacija i praktična obuka trebaju biti redovito ažurirane u pogledu promjene znanja, uvođenja novih postupaka rada ili nabavke nove opreme, ali i tijekom epidemija.

Mjere sprječavanja i kontrole infekcija MDR gram-negativnim bakterijama obuhvaćaju standardne i kontaktne mjere predostrožnosti. Naime, standardne mjere moraju se primjenjivati prema svim bolesnicima bez obzira na njihovu dijagnozu, dok se dodatne mjere primjenjuju s obzirom na način prijenosa mikroorganizama. MDR gram-negativne bakterije se u bolničkoj sredini šire direktnim kontaktom putem kontaminiranih ruku i rukavica te indirektnim kontaktom, tj. preko kontaminiranih predmeta, opreme i/ili okoline. Higijena ruku i skidanje kontaminiranih rukavica nakon kliničkih aktivnosti te dezinfekcija ruku nakon

skidanja rukavica jedan su od najdjelotvornijih načina prevencije širenja bakterija direktnim kontaktom. Također, djelotvorna dekontaminacija predmeta i medicinske opreme te čišćenje i dezinfekcija površina u okolini bolesnika imaju značajnu ulogu u prevenciji prijenosa bakterija indirektnim kontaktom.<sup>17</sup>

Primjena standardnih mjera zaštite u skrbi za bolesnika uključuje higijenu ruku, primjenu osobnih zaštitnih sredstava (rukavice, pregače, maske, naočale) pri kontaktu s tjelesnim tekućinama, sekretima, ekskretima te oštećenom kožom i sluznicama, sigurno postupanje s infektivnim otpadom, sigurni transport rublja, oprezno rukovanje ostrim predmetima te higijenu bolničke okoline.

Mjere kontaktne izolacije primjenjuju se kod svih bolesnika za koje se zna ili se sumnja da su inficirani/kolonizirani epidemiološki značajnim mikroorganizmima.

#### *Trijaža i identifikacija visokorizičnih bolesnika*

Početne točke kontakta s bolesnikom obično su odjeli hitnog prijema i poliklinike. Trijaža bolesnika na tim odjelima nužna je kako bi se pomoglo ranom odvajanju i izolaciji bolesnika kod kojih se sumnja ili im je potvrđena prenosiva infekcija i MDR bakterija. Kako bi se pri sljedećem prijemu olakšala identifikacija otprije poznatih bolesnika inficiranih ili koloniziranih MDR bakterijom, njihove povijesti bolesti potrebno je označiti pomoću naljepnice i/ili putem elektronskog zapisa u bolničkom informacijskom sustavu. Uporabom formulara za trijažu mora se uzeti valjana klinička anamneza za procjenu rizika bolesnika prije prijema na otvoreni odjel. Nadalje, uzima se odgovarajući bris za probir visokorizičnih bolesnika te se šalje u mikrobiološki laboratorij na pretragu. Mikrobiološki laboratorij mora koristiti međunarodno priznate metode za brzu i točnu identifikaciju i testiranje osjetljivosti mikroorganizama. Također, mora primijeniti ažurirane metode za detekciju rezistencije u MDR bakterija te slati izolate u regionalne ili nacionalne referentne laboratorije za daljnju potvrdu. Nadalje, mikrobiološki laboratorij na nalazu mora naznačiti da se radi o rezistentnom mikroorganizmu koji zahtjeva primjenu mjera kontaktne izolacije te usmeno o istome obavijestiti tim za kontrolu bolničkih infekcija.

Za probir na kliconoštvo MDR gram-negativnim bakterijama (ESBL/CRE, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) može se uzeti duboki rektalni bris, feces ili uzorak iz kolostome te bris kožnih lezija, npr. rana, incizija, ulkusa i izlaznih mjesta trajnih katetera ako su prisutni.

Čimbenici rizika za MDR bakterije, uključujući i MDR gram-negativne bakterije jesu: uporaba antibiotika širokog spektra, kontakt s bolesnikom u zdravstvenoj ustanovi gdje su MDR bakterije endemične, kritično bolesni bolesnici s produljenim boravkom u bolnici na visokorizičnim odjelima i jedinicama, bolesnici s teškim osnovnim bolestima koji su kronično oslabljeni mnogostrukim prijemima u bolnicu i često podvrgnuti mnogostrukim liječenjima antibioticima, prisutnost trajnih sredstava te bolesnici nakon intrabdominalnih, kardiotorakalnih, ortopedskih, vaskularnih i uroloških operacija.<sup>17</sup>

### *Mjere izolacije bolesnika*

Bolesnika kod kojeg se sumnja ili ima potvrđenu prenosivu infekciju i MDR bakteriju potrebno je izolirati u jednokrevetnoj sobi (najbolje s povezanim toaletom i tušem) s mjerama kontaktne izolacije kako bi se spriječio prijenos mikroorganizama od inficiranog ili koloniziranog bolesnika na druge osobe. Poželjno je da izolacijska soba ima pretprostor za presvlačenje i pranje ruku. Na vrata sobe potrebno je staviti prikladnu oznaku koja upozorava i osoblje i posjetitelje. Vrata sobe trebaju biti zatvorena čitavo vrijeme. Ukoliko nisu dostupne izolacijske sobe, bolesnike treba procijeniti s obzirom na rizik i mogu se kohortirati s bolesnicima koji imaju istu MDR bakteriju ili ih se može smjestiti izvan glavne struje bolesnika, npr. na kraj odjela ili odjeljak blizu prozora. Može se koristiti tvrdi zastor/pregrada za odvajanje bolesnika da se biološko opterećenje zadrži u ograničenom prostoru. Tvrdi zastor/pregrada moraju se moći lako očistiti i dezinficirati. Broj osoba koje imaju kontakt s bolesnikom u izolacijskoj sobi ili prostoru/odjelu za kohortiranje se treba držati na apsolutnom minimumu, ali mora biti ispravno educirano i praktično uvježbano u IPC kako bi se spriječio prijenos infekcija na druge pacijente.

Nepotrebno postavljanje svih invazivnih sredstava je poželjno izbjegavati. Ukoliko se invazivno sredstvo smatra nužnim, koristiti aseptičku tehniku metodom nedodirivanja i za postavljanje i za održavanje svih invazivnih sredstava. Pridržavati se načela i postupaka za uvođenje i održavanje svih trajnih sredstava.

### *Higijena ruku*

Djelotvorna primjena programa higijene ruku zahtjeva pravi broj i prikladan položaj praonika za ruke, dostupnost materijala za higijenu ruku (tekuća voda, sapun, materijal za sušenje) te dostupnost sredstava na bazi alkohola za utrljavanje u ruke na mjestu skrbi. Također, dovoljna količina proizvoda i ispravna tehnika da se pokriju sva područja na rukama te provođenje higijene ruku u pravom trenutku su nužne za djelotvornu higijenu ruku.

Ruke se moraju dekontaminirati neposredno prije i neposredno nakon svakog kontakta s bolesnikom te nakon kontakta s okolinom bolesnika koristeći ispravnu tehniku kroz preporučeno vrijeme. Ako su ruke vidljivo kontaminirane, potrebno ih je oprati sapunom pod tekućom vodom kroz 40-60 sekundi. Za fizički čiste ruke koristiti utrljavanje alkoholnog preparata za dezinfekciju ruku kroz 15-20 sekundi. Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije, utrljavanje alkoholnog preparata je najbolji način za rutinsku antisepsu ruku.<sup>17</sup> Adekvatan objekt za pranje ruku i alkoholni preparat za utrljavanje trebaju biti dostupni na mjestu skrbi da se poveća suradljivost s higijenom ruku. Prije izlaska iz sobe, dezinficirati ruke alkoholom.

#### *Primjena osobnih zaštitnih sredstava*

Primarni cilj upotrebe osobne zaštitne opreme u zdravstvenim ustanovama je zaštita kože i sluznica od izlaganja krvi ili tjelesnim tekućinama bolesnika te kontaminacija odjeće zdravstvenih djelatnika.

Primjena sterilnih rukavica odnosi se za sve kirurške i aseptičke postupke. Nesterilne rukavice služe za zaštitu zdravstvenih djelatnika od stjecanja mikroorganizama od bolesnika i kontaminirane okoline. Prilikom ulaska u zonu bolesnika, fizički čiste ruke moraju se dezinficirati te potom navući nesterilne rukavice. Rukavice nositi cijelo vrijeme u izolaciji, ali ih je nužno mijenjati u skladu s potrebom dezinfekcije ruku prema "Pet trenutaka" za higijenu ruku. Koristiti jednokratne rukavice po bolesniku, a zasebne rukavice koristiti na istom bolesniku između različitih postupaka kako bi se spriječio prijenos mikroorganizama s jednog mjesta na tijelu na drugo. Pritom, nakon svakog skidanja rukavica, ruke se moraju dezinficirati alkoholom. Obavezno je skidanje rukavica i dezinfekcija ruku prije napuštanja izolacije.

Za općenitu upotrebu preporuča se upotreba jednokratne plastične pregače. Zaštitnu pregaču obući prije ulaska u izolacijsku sobu i nositi ju za sve aktivnosti, ali jednokratno (samo za jedan postupak ili epizodu njege).

Zaštita za oči (naočale, zaštitne naočale ili štitnik za lice) se mora nositi tijekom postupaka koji će vjerojatno stvoriti aerosol.

Zdravstveni djelatnici koji će biti u kontaktu s bolesnikom unutar dva metra trebaju nositi masku bez obzira na stvaranje aerosola. Treba ih mijenjati čim je praktično moguće, ako

postanu vidljivo kontaminirane ili vlažne. Kako bi se izbjegla kontaminacija, prednja strana maske ne smije se doticati rukama dok je na licu.

Nakon upotrebe, sva osobna zaštitna sredstva se moraju baciti u infektivni otpad na mjestu uporabe da se spriječi širenje mikroorganizama. Provesti higijenu ruku neposredno nakon skidanja osobnih zaštitnih sredstava.

#### *Prevenција širenja u zdravstvenim ustanovama*

Kako bi se spriječilo širenje MDR bakterija u zdravstvenim ustanovama potrebno je ograničiti nepotrebno kretanje bolesnika između odjela, jedinica i drugih bolnica. Tijekom odjelne vizite smanjiti na minimum broj zdravstvenih djelatnika koji ulaze u izolacijsku sobu te ostaviti bolesnika s MDR bakterijom posljednjega u viziti, ako je moguće. Tijekom vizite klinički tim mora poštovati sve potrebne mjere IPC, uključujući strogo pridržavanje higijene ruku i uporabu primjerenih sredstava za osobnu zaštitu. Povijesti bolesti, rtg slike i druge liste moraju se držati izvan izolacijske sobe. Posjete se prije ulaska u izolaciju moraju javiti zdravstvenom osoblju na odjelu. Ograničiti broj posjetitelja i savjetovati im da ne sjede na bolesnikovu krevetu niti da diraju trajna medicinska sredstva, predmete ili opremu. Razmotriti rani otpust bolesnika kući, ako kliničko stanje to dopušta. Ukoliko se bolesnik s MDR bakterijom premješta na drugi odjel, jedinicu ili bolnicu, potrebno je unaprijed ih obavijestiti kako bi se bolesnik mogao direktno primiti u jednokrevetnu sobu s mjerama IPC. Naznačiti da je bolesnik nosilac MDR mikroorganizma u otpusnoj dokumentaciji.

#### *Dekontaminacija pribora i opreme za skrb o bolesniku*

Bolesnik u izolacijskoj sobi treba imati posebno namijenjene predmete. Treba razmotriti uporabu jednokratnih predmeta, ako je moguće. Pribor i oprema za višekratnu upotrebu moraju se temeljito očistiti i nakon toga dezinficirati ili sterilizirati, ovisno o lokalnom protokolu, jer su kontaminirani pribor i oprema odgovorni za širenje MDR bakterija. Predmete koji se ne mogu adekvatno dekontaminirati moraju se baciti.

#### *Čišćenje i dezinfekcija okoline*

Postoje snažni znanstveni dokazi koji ukazuju da kontaminirana okolina ima važnu ulogu u širenju MDR bakterija te ukoliko nije temeljito očišćena i/ili dezinficirana na redovitoj bazi može djelovati kao rezervoar potencijalnih patogena.<sup>17</sup> U zdravstvenim ustanovama je bitna djelotvorna dekontaminacija predmeta i medicinske opreme te čišćenje i dezinfekcija površina u okolini kako bi se spriječio prijenos patogena indirektnim kontaktom. Stoga, površine koje

se velikom učestalošću dotiču rukama, osobito one u neposrednoj okolini bolesnika, trebaju se temeljito čistiti te dezinficirati kako bi se smanjilo biološko opterećenje okoline, a raspored čišćenja u izolacijskoj sobi treba povećati.

Terminalno čišćenje sobe treba provesti nakon otpusta bolesnika koji je bio u izolaciji.

Uporaba automatskih jedinica za dezinfekciju i dekontaminaciju objekata i površina u okolini nudi pouzdanu mikrobicidnu aktivnost protiv većine bolničkih patogena i značajnu redukciju bakterijskih spora.<sup>17</sup>

### *Infektivni otpad*

Svi jednokratni predmeti moraju se odbaciti kao infektivni otpad. Plastične bojom kodirane vreće s infektivnim otpadom moraju se hermetički zatvoriti prije iznošenja iz sobe. Infektivni otpad mora biti izdvojen, čuvan i transportiran prema lokalnim načelima. Svi zaposlenici od kojih se zahtjeva da rukuju infektivnim otpadom i premještaju ga budu primjereno praktično izvježbani u sigurnoj provedbi postupaka te moraju biti opskrbljeni odgovarajućim zaštitnim sredstvima. Sve korištene oštre predmete treba odbaciti u odobrenu posudu koja mora biti lako dostupna i sigurno učvršćena.

### *Posteljina i rublje*

S posteljinom treba postupati kao s inficiranom posteljinom prema lokalnom protokolu. Obući prikladnu zaštitnu opremu kada se rukuje rubljem kontaminiranim krvlju i tjelesnim tekućinama. Prljavo rublje držati dalje od tijela da se izbjegne kontaminacija uniforme. Korištenom se posteljinom mora pažljivo rukovati čitavo vrijeme da se izbjegne rasipanje mikroorganizama u okolinu. Sva se posteljina mora staviti u odgovarajuću vreću, hermetički zatvoriti pokraj kreveta i odstraniti direktno u prostoriju za nečisto ili na mjesto prikupljanja rublja.

Naposljetku, uspostava sustava praćenja MDR gram-negativnih bakterija mora biti sastavni dio programa prevencije infekcija. Uspostava sustava praćenja je važna u procjeni lokalnog opterećenja koji ove bakterije nose, ali i pomaže pri nadzoru nad incidencijom i epidemiološkim trendovima različitih tijekom vremena te djelotvornosti intervencija IPC. Shodno tomu, prijavljivanje ovih izolata mora biti obavezno.

Također, djelovanje tima za prevenciju i kontrolu infekcija je neizbježno kako bi se osigurala primjena djelotvornih programa za IPC multirezistentnim bakterijama te kako bi se njihov učinak nadzirao i ocijenio.

## 5. RASPRAVA

Nesumnjivo živimo u vrijeme uznemirujuće antimikrobne otpornosti. Osim rastuće rezistencije bakterija na antibiotike, sve je češća i važnija rezistencija virusa, gljiva i parazita na lijekove u primjeni. Globalno gledajući, otpornost etiološkog uzročnika malarije na antimalarike svjetski je prepoznat problem. Osim malarije, na svjetskoj razini je zabilježen porast otpornosti HIV-a (eng. *Human Immunodeficiency Virus*) na specifičnu terapiju. Također, nastavljen je trend porasta broja višestruko rezistentnih izolata *Mycobacterium tuberculosis*. Nadalje, epidemiološki izvještaji ukazuju na globalno širenje rezistencije uzročnika gonoreje na treću generaciju cefalosporina, donedavno učinkovitih antimikrobnih lijekova, što značajno ograničava mogućnosti liječenja.<sup>10,18</sup> Posljedično tomu, produženo je liječenje nekih bolesti uz povećane troškove i povećan mortalitet. Nadalje, uspješnost antimikrobne terapije je u drugoj polovici 20. st. postala sve više upitna iz nekoliko razloga: epidemija imunokompromitiranih bolesnika gdje je uspješnost antimikrobne terapije često manje učinkovita, pojava novih etioloških uzročnika, ponovno javljanje "starih" patogena te široka rasprostanjenost MDR mikrobnih izolata.<sup>18</sup> Iz svega navedenog proizlazi da je nadolazeća budućnost neizvjesna, a moralna je obaveza sačuvati učinkovitost antibiotika za nadolazeće generacije.

Prednost koju je čovjek stekao uvođenjem antibiotika u kliničku praksu polako nestaje. Drugim riječima, bakterije su u velikoj prednosti u odnosu na čovjeka s obzirom da im je potrebno kratko vrijeme za izmjenu generacije. Premda su stručnjaci još na početku antibiotske ere bili svjesni da će razvoj rezistencije ugroziti djelotvornost antibiotika, njihov optimizam da će ovaj problem biti nadvladan izumom novih antibiotika, zamijenila je zabrinutost zbog činjenica da novih antibiotika koji bi na bakterije djelovali novim načinom nije bilo na horizontu. To se posebno odnosi na gram-negativne bakterije.

Pojedine vrste bakterija posjeduju intrinzičnu otpornost na određene grupe antibiotika. Međutim, puno veći klinički problem predstavlja stečena otpornost na antibiotike koja se javlja u bakterija koje bi prirodno trebale biti osjetljive na taj antibiotik.<sup>5</sup> I dok u nekih gram-pozitivnih bakterija još uvijek nije utvrđena rezistencija na penicilin, enterobakterije su najočitiiji primjer razvoja MDR bakterija kao izravne posljedice uporabe antibiotika širokog spektra, posebice cefalosporina.<sup>13</sup>

Rezistencija na antibiotike u gram-negativnih bakterija poznata je od otkrića penicilinaza u izolatima *E. coli*. Vremenom su se javljali novi mehanizmi rezistencije koji su ugrožavali



uspjeh empirijske terapije. Međutim, ostavljali su mogućnost izbora alternativne terapije. Sve donedavno kada su opisani izolati *K. pneumoniae* rezistentni na sve raspoložive antibiotike tzv. "pan drug resistant" izolati.<sup>6</sup> Stoga ne čudi da je jedan od najvažnijih izazova našeg vremena, liječenje infekcija uzrokovanih karbapenem- rezistentnim enterobakterijama među kojima vodeću ulogu ima upravo *K. pneumoniae*.<sup>19</sup> Karbapenem-rezistentne enterobakterije su skupina osobito virulentnih gram-negativnih bakterija otpornih na antimikrobne lijekove. S obzirom da raste broj infekcija uzrokovanih ovim mikroorganizmima, centri za kontrolu i prevenciju bolesti okarakterizirali su ih gorućom prijetnjom u rezistenciji na antibiotike s visokim posljedicama. Osim u enterobakterija, rezistencija na karbapeneme utvrđena je i u nefermentirajućih gram-negativnih bakterija.<sup>11</sup> *A. baumannii*, *P. aeruginosa* i *K. pneumoniae* okarakterizirani su kao najproblematici patogeni često višestruko ili potpuno rezistentni na raspoložive antibiotike.<sup>20</sup>

Širokospektralni penicilin, ampicilin, bio je prvi  $\beta$ -laktamski antibiotik s djelotvornošću na gram-negativne bakterije. Dok neke vrste enterobakterija pokazuju urođenu otpornost na ampicilin, ubrzo nakon uvođenja ampicilina u kliničku praksu, u prirodno osjetljivih enterobakterija opisan je mehanizam otpornosti posredovan proizvodnjom stečene  $\beta$ -laktamaze. Istovremeno se javlja potreba za antimikrobnim lijekovima otpornim na aktivnost bakterijskih  $\beta$ -laktamaza. Posljedično nastaju cefalosporini proširenog spektra.<sup>5</sup> Cefalosporini proširenog spektra, poznatiji kao cefalosporini treće generacije, antibiotici su iznimne učinkovitosti u liječenju infekcija uzrokovanih gram-negativnim bakterijama.<sup>6</sup> Međutim, enterobakterije su vrlo brzo razvile rezistenciju na cefalosporine proširenog spektra. Mehanizam otpornosti je bila stabilna hiperprodukcija AmpC  $\beta$ -laktamaza. Nažalost, geni za AmpC  $\beta$ -laktamaze prelaze na plazmide te se prenose i u bakterijske vrste u kojima se nije mogla inducirati njihova hiperprodukcija poput *E. coli* i *K. pneumoniae*.

Proizvodnja  $\beta$ -laktamaza proširenog spektra drugi je bitan mehanizam otpornosti enterobakterija na cefalosporine treće generacije. Izolati koji proizvode ESBL su uglavnom MDR i predstavljaju veliki izazov u liječenju bolničkih infekcija. Izbor antibiotika za liječenje infekcija u ovih izolata je ograničen radi njihove sklonosti da neprestano šire spektar rezistencije na sve više skupina antibiotika. Naime, geni za ESBL enzime smješteni su na velikim plazmidima na kojima se ujedno nalaze i geni koji kodiraju rezistenciju na ostale grupe antibiotika poput aminoglikozida i flurokinolona.<sup>6</sup> S obzirom da se ESBL prenose pomoću plazmida, olakšano im je širenje te mogu izazivati epidemije u bolničkoj, ali i izvanbolničkoj sredini.<sup>5</sup>

Karbapenemi su antibiotici prvog izbora u liječenju teških infekcija uzrokovanih izolatima koji proizvode ESBL, ali rizik od razvoja rezistencije na njih uvijek treba imati na umu.<sup>20</sup>

Rastuća prevalencija infekcija izolatima enterobakterija koje proizvode ESBL dovela je do povećane upotrebe karbapenema, lijekova posljednje linije obrane u liječenju ovih infekcija.<sup>14</sup> Karbapenemi jednostavno iskazuju antibakterijska svojstva zahvaljujući svojoj strukturi i veličini, ali su istovremeno otporni su na hidrolizu  $\beta$ -laktamazama.<sup>6</sup> Upravo proizvodnja enzima  $\beta$ -laktamaza jest najvažniji mehanizam otpornosti na  $\beta$ -laktamske antibiotike. Karbapenemaze molekularnog razreda A, B i D su od najveće kliničke važnosti među bolničkim patogenima.<sup>9</sup> Otpornost enterobakterija na karbapeneme ostala je sporadična sve dok nije nastupilo brzo i globalno širenje višestruko otpornih izolata *K. pneumoniae* početkom trećeg milenija.

Zabrinjava činjenica da pojava i širenje enterobakterija otpornih na karbapeneme značajno pridonosi povećanom pobolu i smrtnosti pacijenata.<sup>14</sup> Tijekom godina brojne studije su prezentirale podatke o kliničkim ishodima infekcija uzrokovanih CRE. Visoke stope smrtnosti, u rasponu od 30% do 75%, su zabilježene kod pacijenata s ozbiljnim CRE infekcijama. Smrtnost iznad 50% zabilježena je kod pacijenata s CRE septikemijom, a druga studija pokazuje 27% veću smrtnost od očekivane kod bolesnika s pneumonijom ili septikemijom uzrokovanih karbapenem-rezistentnom *K. pneumoniae*.<sup>7</sup> Meta-analiza iz 2012. godine usporedila je broj umrlih osoba inficiranih karbapenem-rezistentnom enterobakterijom u odnosu na broj umrlih osoba inficiranih enterobakterijom osjetljivom na karbapeneme. Ishodi ove meta-analize pokazali su značajno veći broj zabilježenih smrtnih slučajeva bolesnika s CRE. Također, dvostruko više ljudi je umrlo u ovoj skupini ukoliko se izolirano gledaju bakterijemije. Smrtnost je, ujedno, bila veća među izolatima koji proizvode ESBL te među MDR sojevima enterobakterija.<sup>21</sup>

Prisutnost i velika raznolikost enzima karbapenemaza u gram-negativnih bakterija predstavlja veliki problem u kliničkoj praksi. Također, problemu dodatno pogoduje mogućnost horizontalnog prijenosa gena rezistencije među različitim bakterijskim vrstama i rodovima. Nadalje, smještaj gena koji kodiraju karbapenemaze na prenosivim genskim elementima, uvjetuje da se infekcije uzrokovane ovim izolatima često javljaju u obliku epidemija u zdravstvenim ustanovama.<sup>14</sup> Epidemije uzrokovane karbapenem-rezistentnim enterobakterijama u zdravstvenim ustanovama zabilježene su diljem svijeta, a u nekim dijelovima su postale i endemične.<sup>21</sup>

Klinički i epidemiološki najznačajnija karbapenemaza molekularnog razreda A u enterobakterija je KPC.<sup>6</sup> Naime, KPC producirajući izolati enterobakterija, zbog velikog epidemijskog potencijala, često uzrokuju bolničke infekcije te nose smanjenu osjetljivost ili otpornost na sve  $\beta$ -laktame.<sup>14</sup>

*K. pneumoniae* koja na prenosivom plazmidu nosi gen za enzim KPC otkako se prvi puta pojavila je najčešća karbapenemaza u Sjedinjenim Američkim Državama. Američki Centri za kontrolu i prevenciju bolesti objavili su podatke o ukupno 4440 izoliranih karbapenem-rezistentnih enterobakterija u 2017. godini. Rezistencija se u 32% javila zbog produkcije karbapenamaza, a među njima 88% je pripadalo KPC  $\beta$ -laktamazama.<sup>9</sup> Međutim, najviši stupanj rezistencije na karbapeneme izazivaju MBL. Kodirane su prenosivim genskim elementima koji sadržavaju gene rezistencije i na ostale skupine antibiotika.<sup>14</sup> Iako su u Europi KPC karbapenemaze najrasprostranjenije karbapenemaze među enterobakterijama, prijavljuje se sve veći broj OXA-48 producirajućih izolata enterobakterija.<sup>14</sup>

Prva karbapenem-rezistentna enterobakterija u Hrvatskoj izolirana je 2008. godine u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb. Riječ je bila o izolatu *K. pneumoniae* pozitivan na NDM-1  $\beta$ -laktamazu. Nakon toga su se počeli pojavljivati izolati rezistentni na jedan ili više karbapenema diljem Hrvatske. Prva karbapenemaza iz grupe A bila je KPC-2  $\beta$ -laktamaza identificirana 2011. godine u izolatu *K. pneumoniae* iz KBC-a Zagreb. Navedena zapažanja prethodila su prvoj multicentričnoj studiji u Hrvatskoj sprovedenoj tijekom 2012. godine. Cilj istraživanja je bio istražiti molekularnu epidemiologiju karbapenem-rezistentnih enterobakterija i utvrditi mehanizme rezistencije na ovu hvalevrijednu skupinu antibiotika. Tijekom jedne godine sakupljeno je 57 izolata različitih vrsta enterobakterija iz različitih centara u Hrvatskoj potpuno otpornih na barem jedan karbapenem, dok ih je ukupno 154 bilo smanjene osjetljivosti na barem jedan karbapenem. Ovom studijom potvrđena je pojava i širenje karbapenem-rezistentnih enterobakterija u različitim centrima u Hrvatskoj.<sup>22</sup>

Tijekom 2018. godine u Republici Hrvatskoj prikupljeno je 1263 izolata *E. coli* i 350 izolata *K. pneumoniae*. Stopa rezistencije *E. coli* na treću generaciju cefalosporina iznosi 14%, a pretežno je uzrokovana proizvodnjom  $\beta$ -laktamaza proširenog spektra (ESBL). Udio *K. pneumoniae* izolata rezistentnih ili osjetljivih uz povećanu izloženost na karbapeneme (meropenem i/ili imipenem) raste i u 2018. godini iznosi 7%. Rezistencija na karbapeneme u enterobakteria, citrobakteria i seracija koja je postala vidljiva 2013. godine (1%), ostala je podjednaka (1% rezistentnih i 1% intermedijalnih izolata za imipenem i meropenem) i u 2018. godini.<sup>10</sup> *Proteus mirabilis* još uvijek izaziva pretežno izvanbolničke infekcije i

prirodno bi trebao biti bakterijska vrsta dobro osjetljiva na sve  $\beta$ -laktamske antibiotike usmjerene na gram-negativne bakterije. Nažalost, rezistencija na  $\beta$ -laktamske antibiotike je već dosegla visoke stope. Zbog svoje urođene otpornosti na kolistin, tigeciklin te niže osjetljivosti na imipenem, *Proteus mirabilis* i drugi *Proteus* spp. bi u budućnosti mogli predstavljati sve veći problem, naročito kod uroloških bolesnika i infekcija povezanih s bolničkom skrbi.<sup>10</sup>

Otpornost bakterija na antibiotike jedna je od najvećih prijetnji na ljudsko zdravlje u 21. stoljeću.<sup>18</sup> Karbapenem-rezistentni izolati enterobakterija veliki su terapijski problem zbog suženih terapijskih mogućnosti. Naime, poznavajući da se geni za karbapenemaze često nalaze na plazmidima i integronima zajedno s genima koji su odgovorni za rezistenciju na ostale razrede antibiotika ne čudi da se smanjuje izbor antibiotika dostupnih za liječenje. Djelotvorna terapija nije utvrđena jer se studije temelje na relativno malom broju bolesnika, shodno tomu, nemaju dovoljnu snagu dokaza da bi se mogle stvoriti preporuke.<sup>15</sup> Postojeće preporuke za liječenje, u nedostatku randomiziranih kontroliranih studija o ishodima liječenja infekcija uzrokovanih CRE, temelje se na analizama dokaza iz pojedinih znanstvenih članaka tj. iskustvu kliničara.<sup>14</sup> Vrlo sužen izbor djelotvornih antibiotika i manjak kliničkih podataka o djelotvornosti pojedinih antibiotika čine kliničarima liječenje ovih infekcija noćnom morom.<sup>19</sup> Nadalje, zbog ograničenih terapijskih opcija liječenja, javila se potreba za kliničkom primjenom kolistina. Poznato je kako kolistin ima odličnu baktericidnu aktivnost na gram-negativne bakterije, a zadržao je korisnost budući da mu je, zbog neurotoksičnih i nefrotoksičnih nuspojava, uporaba tijekom godina bila ograničena. Premda studije pokazuju da je nefrotoksičnost kolistina rjeđa nego li se to ranije mislilo, savjetuje se nadzor bubrežne funkcije u bolesnika na početku i tijekom terapije. Također, u novijim studijama neurotoksičnost se rijetko spominje.<sup>23</sup> Prisutnost prenosivih gena rezistencije na kolistin posredovanih plazmidima, otkrivenih 2015. godine, dodatno povećava rizik od širenja rezistencije na kolistin među bakterijama.<sup>7</sup> Nažalost, rezistencija na kolistin opisana je i u karbapenem-rezistentnim izolatima enterobakterija.

Antibiotici koji *in vitro* pokazuju aktivnost protiv CRE jesu kolistin, tigeciklin i fosfomicin, ali postoji doza zabrinutosti zbog njihove učinkovitosti, ograničenog kliničkog iskustva s njihovom primjenom, čestih nuspojava, brzog razvoja rezistencije tijekom liječenja i povećanja globalne rezistencije.<sup>7</sup> Navedeni antibiotici mogu se upotrebljavati samostalno (monoterapija) ili u obliku kombinirane terapije dva ili tri antibiotika. Ipak, analizom trenutnih istraživanja pokazalo se da je kombinirana primjena djelotvornih antibiotika

učinkovitija od monoterapije.<sup>19</sup> Prema podacima iz literature, kombinacija dvaju ili više djelotvornih antibiotika ima prednost u liječenju infekcija uzrokovanih CRE i u smislu prevencije razvoja rezistencije i u smislu utjecaja na preživljavanje.<sup>15</sup>

Također, novi inhibitori  $\beta$ -laktamaza nalaze se u različitim fazama istraživanja. Zbog suženih terapijskih mogućnosti, prijeko potrebno je pronalaženje antibiotika koji bi imali novi mehanizam djelovanja te bili djelotvorni protiv višestruko otpornih izolata. Razvoj antibiotika je dugotrajan proces, a do pronalaska novih djelotvornih antimikrobnih lijekova ključno je sačuvati djelotvornost antibiotika koji su u kliničkoj praksi. Nažalost, pojava novih antimikrobnih lijekova tek dijelom umanjuje problem infekcija rezistentnim bakterijama. U lipnju 2016. godine Europska komisija je za područje Europske unije odobrila upotrebu ceftazidim-avibaktama, novog antibiotika s djelotvornom aktivnošću protiv CRE infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih MBL producirajućim izolatima enterobakterija). Upotreba navedenog antibiotika odobrena je za liječenje kompliciranih intraabdominalnih infekcija, kompliciranih IMS, pneumonija povezanih s respiratorom, ali i kod infekcija uzrokovanih aerobnim gram-negativnim bakterijama kod kojih su terapijske mogućnosti ograničene. Nedavno je, pod istim uvjetima, odobren i meropenem-varobaktam.<sup>7</sup>

U nedostatku novih inhibitora  $\beta$ -laktamaza racionalna primjena antibiotika, pravovremena dijagnostika, primjena novih kombinacija postojećih antibiotika i dosljedno provođenje mjera za sprječavanje bolničkih infekcija od najveće su važnosti u borbi protiv infekcija uzrokovanih ovim izolatima. Rano otkrivanje i identifikacija producirajućih izolata ključno je u prevenciji bolničkih infekcija jer omogućava pravovremeni izbor i primjenu odgovarajuće antimikrobne terapije te epidemiološki nadzor nad širenjem sojeva. Odgođena primjena odgovarajuće terapije i nekontrolirano širenje ovih patogena mogu uzrokovati razne vrste bolničkih infekcija uglavnom vezanih uz intenzivnu skrb i invazivno liječenje. Pritom, potrebno je naglasiti da bakterije koje produciraju karbapenemaze nerijetko koloniziraju bolesnike, ali ih ne inficiraju i takve bolesnike ne smijemo liječiti već zahtjevaju primjenu mjera sprječavanja širenja uzročnika na druge bolesnike.<sup>14,15</sup>

Neprepoznata kolonizacija izvor je latentnog prijenosa CRE na druge bolesnike. Neki od faktora rizika za stjecanje kliconoštva na karbapenemaza producirajuće enterobakterije su prethodna antimikrobna terapija, posebice karbapenemima i cefalosporinima, smještaj u jedinici intenzivnog liječenja, dužina hospitalizacije, mehanička ventilacija, imunosupresija, transplantacija organa ili matičnih stanica te invazivni postupci liječenja.<sup>11</sup> Primjera radi, u jednoj case-control studiji uporaba cefalosporina u posljednja tri mjeseca zabilježena je u 86%

izoliranih enterobakterija koje produciraju KPC  $\beta$ -laktamazu, 69% izolata koje produciraju  $\beta$ -laktamazu proširenog spektra i u 27% potpuno osjetljivih izolata enterobakterija. Uzimanjem uzoraka za probir na kliconoštvo (stolica, bris rektuma) dokazana je smanjena incidencija infekcija CRE.<sup>7</sup>

Stroge mjere kontrole infekcija od najveće su važnosti u prevenciji širenja infekcija karbapenem-rezistentnim enterobakterijama.<sup>11</sup> Njihova primjena u zdravstvenim ustanovama zahtijeva pouzdanu identifikaciju CRE u mikrobiološkom laboratoriju. Međutim, njihovo fenotipsko otkrivanje komplicira činjenica da je rezistencija na karbapeneme posredovana različitim mehanizmima, a niti jedan test nije prikladan za sve mogućnosti.<sup>7</sup> Mjere prevencije i kontrole koje se primjenjuju u hrvatskim bolnicama usmjerene su na čišćenje odjela, dezinfekciju medicinske opreme, probir pacijenata pri prijemu (brisa rektuma ili uzorak stolice), izolacija koloniziranih i inficiranih pacijenata, naglasak na higijenskim mjerama, optimalan broj zdravstvenih djelatnika, osobito na odjelima intenzivne njege i ograničena, jasno definirana politika propisivanja antibiotika.<sup>22</sup>

Također se naglašava važnost pranja ruku, kamena temeljca prevencije širenja MDR patogena, s obzirom da se karbapenamaza producirajući izolati bakterija u zdravstvenim ustanovama prenose kontaktom rukama, izravnim dodirima ili preko kontaminiranih predmeta.<sup>17</sup>

Svake godine u Europi otprilike 33 000 ljudi umire od infekcija uzrokovanih MDR bakterijama. Otprilike  $\frac{3}{4}$  takvih infekcija je povezano sa zdravstvenom skrbi i činjenica je da bi mnoge od njih mogle biti spriječene provođenjem mjera kontrole bolničkih infekcija.<sup>10</sup>

Rana identifikacija uz sprječavanje širenja infekcija kroz pravovremeno poduzimanje mjera kontrole infekcija je bolja opcija od liječenja infekcija karbapenamaza producirajućih izolata.

## 6. ZAKLJUČAK

Paralelno s uvođenjem prvog antibiotika u kliničku praksu najavljen je problem razvoja otpornosti bakterija na antibiotike u upotrebi. Danas, niti stotinu godina od uvođenja penicilina, otpornost bakterija na antibiotike predstavlja jedan od vodećih problema moderne medicine. Čak štoviše, sve veći problem diljem svijeta stvaraju infekcije uzrokovane multirezistentnim bakterijama među koje ubrajamo enterobakterije otporne na karbapeneme. Visoki postotak smanjene osjetljivosti ili rezistencije enterobakterija na ovu izrazito važnu skupinu antibiotika jest zabrinjavajući te predstavlja ozbiljnu prijetnju sigurnosti pacijenata.

Iako se otpornost bakterija na antibiotike može definirati kao spororastuća progresivna javno zdravstvena nepogoda, epidemiološke studije u slučaju infekcija uzrokovanih karbapenem-rezistentnim izolatima upozoravaju na gubljenje bitke. Povećanje pobola, smrtnosti i posljedičnih komplikacija unutar zdravstvene skrbi uvjetovani su terapijskim neuspjehom.

Multirezistentne enterobakterije su veliki izazov kliničarima zbog vrlo limitiranih opcija, a brzina dolaska lijeka na tržište je kamen spoticaja unutar pronalaska rješenja otpornosti enterobakterija na sve više razreda antibiotika.

Pri upravljanju infekcijama karbapenem-rezistentnim enterobakterijama, strategije usmjerene prevenciji infekcija te promišljena potrošnja antibiotika su temelj djelotvornim intervencijama.

## **7. ZAHVALA**

Zahvaljujem se svojoj mentorici na strpljenju.

Zahvaljujem se Ani Gverić Grgurić, dr.med. i Gordani Ramljak, prof. na pomoći pri pronalaženju literature.

Također, želim se zahvaliti svojim suradnicima s posla na odrađenim dnevnim smjenama. Olakšali ste mi studiranje.

Najveća zahvala mojoj obitelji, roditeljima, sestri i bratu. Dali ste mi "vjetar u leđa".

Ovaj diplomski rad posvećujem suprugu. Hvala Ti što vjeruješ u mene!



## 8. POPIS LITERATURE

1. Kalenić S, Abram M, Batinić D, Bader N, Bedenić B, Bošnjak Z i sur., Medicinska mikrobiologija. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013 godina
2. Pal S. Samoliječenje antibioticima- edukacijom do prevencije. Croatian Journal of Infection. 2015; 35(4): 129-134
3. Kalenić S. The resistance of Bacteria to Antibiotics. MEDICUS. 2000; 9(2): 149-153
4. Payerl-Pal M. Potrošnja antibiotika u hrvatskim bolnicama. Croatian Journal of Infection. 2009; 29(4): 157-164
5. Andrašević S, Vranić-Ladavac M, Tambić-Andrašević. Osjetljivost enterobakterija na antibiotike. Croatian Journal of Infection. 2009; 29(4): 171-176
6. Tambić Andrašević A, Jelić M, Gužvinec M, Butić I, Bukovski S. Rezistentne enterobakterije u Hrvatskoj- uloga praćenja rezistencije na antibiotike na nacionalnoj razini. Croatian Journal of Infection. 2012; 32(2):45-52
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-second update. Stockholm: ECDC; 2019. Available from <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-second-updatem>:
8. Bedenić B, Zujčić-Atalić V, Bogdan M, Bader N, Godić-Torkar K, Ižaković S. Prvi opis karbapenemaze u Osječko-baranjskoj županiji u unesenom izolatu *Enterobacter cloacae in vitro* osjetljivom na karbapeneme. Liječ Vjesn. 2015; 137:17-21
9. Quale J, Spelman D. Overview of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. UpToDate (Internet). Pristupljeno: 6.6.2019.godine. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-carbapenemase-producing-gram-negative-bacilli>
10. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2018. godini. Zagreb: AMZH; 2019. Dostupno na: <http://www.amzh.hr/wp-content/uploads/2020/01/Knjiga-2018-za-WEB.pdf>

11. Zurawski Ranae M. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Occult Threat in the Intensive Care Unit. *CriticalCareNurse*. 2014; 34(5): 43-52
12. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Medical Microbiology*. 8th Edition. Elsevier; 2015. Str. 251-264
13. Franolić-Kukina I, Sardelić S, Beader N, Varda-Brkić D, Firis N, Čačić M i sur. Evolucija rezistencije na beta-laktamske antibiotike u *Enterobacter* spp. u Hrvatskoj. *LiječVjesn*. 2016;138: 240-249
14. Bubonja-Šonje M, Abram M. Globalno širenje bakterija koje proizvode karbapenemaze. *Medicina fluminensis*. 2014; 50(2):128-149
15. Bedenić B, Sardelić S, Vranić-Ladovac M, Barišić N, Ladavac R. Karbapenemaze gram-negativnih bakterija. *LiječVjesn*. 2014; 136: 94-103
16. Bedenić B, Sardelić S, Ladavac M. Multirezistentne bakterije. *Acta Med Croatica*. 2015; 69: 211-216
17. Damani N. Priručnik o prevenciji i kontroli infekcija. 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. godina
18. Kosalec I. Dobrodošli u nadolazeće treće doba antimikrobne terapije. *Croatian Journal of Infection*. 2015; 35(4): 105-116
19. Rafailidis Petros I, Falangas Matthew E. Options for treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infec Dis*. 2014; 27(6): 479-483
20. Maseda E, Mensa J, Valia J.C, Gomez-Herreras J.I, Ramasco F, Samsó E i sur. Bugs, hosts and ICU environment: Countering pan-resistance in nosocomial microbiota and treating bacterial infections in the critical care setting. *Rev Esp Quimioter*. 2013; 26(4): 312-331
21. Falagas M.E, Tansarli G.S, Karageorgopoulos D.E, Vardakas K.Z. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Emerging Infectious Diseases*. 2014; 20(7): 1170-1175
22. Zujic Atalić V, Bedenić B, Kocsis E, Mazzariol A, Sardelić S, Barišić M i sur. Diversity of carbapenemases in clinical isolates of Enterobacteriaceae in Croatia-the results of a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(11): O894-O903

23. Bilić B. Kolistin: stari lijek za liječenje novih multirezistentnih bakterija. *Croatian Journal of Infection*. 2015; 35(4): 117-127

## 9. ŽIVOTOPIS

Martina Hostić rođena je 28. studenog 1988. godine u Pakracu. Osnovnu školu završila je u Novskoj. Potom, 2003. godine upisuje Školu za medicinske sestre Mlinarska u Zagrebu. Nakon srednjoškolskog obrazovanja, upisala je studij sestrinstva na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu gdje je 2011. godine stekla naziv Stručna prvostupnica sestrinstva. Pripravnički staž odradila je u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice, a stručni ispit položila je 2012. godine. Nakon položenog stručnog ispita, zapošljava se kao medicinska sestra u Središnjoj jedinici intenzivnog liječenja Zavoda za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli pri Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice gdje radi i danas. Sveučilišni diplomski studij sestrinstva na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisala je 2016. godine. Godine 2015. izabrana je za člana eksplantacijskog tima Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice. Učlanjena je u Hrvatsko društvo medicinskih sestara anestezije, reanimacije, intenzivne skrbi i transfuzije. Sudjelovala je u više međunarodnih kongresa.