

# Sprečavanje širenja enterobakterija sa smanjenom osjetljivosti na karbapeneme

---

**Kostelac, Josipa**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:105:524132>

*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**

**Josipa Kostelac**

**Sprečavanje širenja enterobakterija sa  
smanjenom osjetljivosti na karbapeneme**

**DIPLOMSKI RAD**



**ZAGREB, 2019.**

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

**Josipa Kostelac**

**Sprečavanje širenja enterobakterija sa  
smanjenom osjetljivosti na karbapeneme**

**DIPLOMSKI RAD**

**ZAGREB, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju, pod vodstvom prof.dr.sc. Ana Budimir i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

KPC - engl. Klebsiella pneumoniae carbapenemase

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

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

SPM - engl. Sao Paulo metallo -  $\beta$ -lactamase

SIM - engl. Seoul imipenemase

GIM - engl. German imipenemase

AIM - engl. Adelaide imipenemase

DIM - engl. Dutch imipenemase

SMB - engl. Serratia MBL

TMB - Tripoli MBL

FIM - engl. Florence imipenemase

CMY - engl. Cephamycinase activity

OXA-48 - oksacilinaza-48

MDR - engl. multi drug resistant

MRSA – engl. Staphylococcus aureus

VRE – Vankomicin rezistentni enterokok

ESBL- engl. Extended- spectrum beta-lactamases

CDC – engl. Centers for Disease Control and Prevention

CRE – engl. Carbapenem – resistant Enterobacteriaceae

PPE – engl. Personal Protective Equipment

EARSS – engl. European antimicrobial resistance surveillance system

ECDC - Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti

TESSy – engl. The European Surveillance System

ISKRA- Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike

# Sadržaj

Uvod .....	1
Podjela enterobakterija .....	2
<i>Escherichia coli</i> .....	2
<i>Salmonela</i> spp. ....	3
<i>Shigella</i> spp. ....	3
<i>Yersinia</i> spp. ....	4
Oportunističke enterobakterije .....	4
<i>Klebsiella</i> spp. ....	4
<i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Morganella</i> spp. ....	4
Karbapenemi, karbapenemaze .....	5
Karbapenem rezistentne enterobakterije (CRE) u svijetu .....	9
Rezistencija enterobakterija u Hrvatskoj .....	11
Smjernice za kontrolu karbapenem rezistentnih enterobakterija .....	14
Higijena ruku .....	16
Načini provođenja higijene ruku .....	18
Primjena mjera izolacije bolesnika .....	22
Osobna zaštitna oprema .....	25
Rukavice .....	25
Pregače i ogrtači .....	27
Kirurška maska .....	30
Čišćenje i higijena okoline .....	31
Racionalno propisivanje antibiotika .....	34
Zaključak .....	38
Zahvala .....	40
Literatura .....	41
Životopis .....	46

## Tablica slika

Slika 1 - Prevalencija KPC izolata u Hrvatskoj (Jelić et al 2015).....	12
Slika 2 - Gradovi s izolirani sojevima KPC K. pneumoniae (Jelić et al 2015).....	13
Slika 3 - 5 trenutaka za higijenu ruku (Kalenić et al 2011).....	17
Slika 4 - Objašnjenje 5 trenutaka za higijenu ruku (Kalinić et al 2011).....	17
Slika 5 - Shematski prikaz pranja ruku u šest koraka (Kalenić et al 2011) .....	19
Slika 6 - Shematski prikaz utrljavanja alkoholnog pripravka u šest koraka (Kalenić et al 2011) .....	20
Slika 7 - Postupak skidanja jednokratnih rukavica (WHO 2009) .....	26
Slika 8 - Postupak navlačenja i skidanja plastične pregače (Damani 2015).....	27
Slika 9 - Sigurno oblačenje i skidanje zaštitnog ogrtača (Damani 2015) .....	28
Slika 10 - Pravilno stavljanje i skidanje maske .....	30

Tablica 1 - Primjeri karbapenemaza iz klasa A, B i D prema Ambleru u enterobakterija, prema Bedenić et al 2014.....	7
---	---

## **SAŽETAK**

**Josipa Kostelac**

### **Sprečavanje širenja enterobakterija sa smanjenom osjetljivosti na karbapeneme**

Sama pojava karbapenem rezistentnih enterobakterija u svijetu povezana je s visokim stopama smrtnosti, ima veliki potencijal širenja te samim time predstavlja ozbiljnu prijetnju javnom zdravlju. Zbog limitiranih terapijskih mogućnosti, karbapenem rezistentni sojevi predstavljaju veliki terapijski problem u bolnicama. Jedan od najznačajnijih uzročnika iz grupe enterobakterija je KPC *Klebsiella pneumoniae* koja se u Hrvatskoj prvi put javila 2011. godine. U cilju sprečavanja širenja ovih enterobakterija provodi se niz mjera koje uključuju racionalnu uporabu antibiotika te ranu detekciju i identifikaciju sojeva u bolničkim laboratorijima kako bi se na vrijeme provele mjere kontrole bolničkih infekcija i suzbilo širenje multirezistentnih izolata. Ako se dokaže da je soj pozitivan na karbapenemazu, bolesnika se smješta u izolaciju te se provode sve mjere kontaktne izolacije, uključujući redovitu i pravilnu higijenu ruku, korištenje osobne zaštitne opreme te održavanje bolničke okoline čistom. Higijena ruku se smatra temeljnom mjerom prevencije širenja multirezistentnih patogena. Ove se mjere moraju provoditi tijekom cijelog vremena boravka inficiranog ili koloniziranog bolesnika u bolnici. Također, po otpustu bolesnici moraju dobiti upute o postupanju unutar zajednice u koju odlaze, kako bi se i na taj način spriječilo moguće širenje multirezistentnih izolata u izvanbolničkom okruženju.

Uz edukaciju o mjerama prevencije, iznimno je bitna suradljivost unutar cijele zdravstvene ustanove u svrhu suzbijanja širenja bakterija.

**Ključne riječi:** karbapenem rezistentne enterobakterije, prevencija, higijena ruku, kontaktna izolacija



## SUMMARY

**Josipa Kostelac**

### **Prevention of spread of enterobacteria with reduced susceptibility to carbapenems**

Globally, the appearance of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) is associated with high mortality rates and spreading potential and thus presents a severe threat to public health. Due to limited therapeutic treatments, carbapenem-resistant types of bacteria present a huge therapeutic issue in hospitals. One of the most significant agents in the *Enterobacteriaceae* family is *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC), which first appeared in Croatia in 2011. In order to prevent the spread of these *Enterobacteriaceae* there is a list of precautions that are implemented. These include the rational application of antibiotics and early detection and identification of strains of bacteria in hospital laboratories in order to implement hospital infection control measures in a timely manner and prevent the spread of multi-resistant isolates. If it is proven that a strain of bacteria is carbapenemase-positive, a patient shall be placed in isolation and all contact isolation measures shall be conducted, including regular and proper hand hygiene, the use of preventative and personal protective equipment and maintenance of a clean hospital environment. Hand hygiene is considered to be a fundamental measure in prevention of a multi-resistant pathogen outbreak. These measures must be conducted throughout the entire period of admission of an infected or colonised patient to hospital. In addition, when discharged from hospital, patients must receive instructions on how to act within their communities in order to prevent possible multi-resistant isolate spreading in non-hospital environments.

In addition to education about preventative measures, co-operation throughout the entirety of a healthcare institution is extremely important to prevent the spread of bacteria.

**Key words:** Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, prevention, hand hygiene, contact isolation

# Uvod

Bolničke infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi, predstavljaju veliki problem današnjice jer osim što produljuju liječenje bolesnika u bolnicama, pridonose povećanju mortaliteta i morbiditeta. Najugroženiji bolesnici za razvoj ovih infekcija su bolesnici na mehaničkoj ventilaciji, bolesnici s uvedenim intravenskim kateterima, urinarnim kateterima, traheostomom, kroničnim dekubitalnim ranama, bolesnici na hemodijalizi te na imunosupresivnoj terapiji. Danas su bolesnicima pružene brojne mogućnosti liječenja, od različite antimikrobne terapije do različitih sofisticiranih zahvata.

Suvremena klinička praksa je nezamisliva bez uporabe antibiotika u liječenju bakterijskih infekcija, no problem s kojim se susrećemo na globalnoj razini je porast rezistencije na antibiotike. Rezistencija enterobakterija na antibiotike već dulje vrijeme ugrožava uspjeh empirijske antimikrobne terapije, no posebno zabrinjava pojava izolata rezistentnih na sve raspoložive antibiotike. Svi ti problemi dovode do terapijskog neuspjeha u liječenju bolesnike, a razvoj novih antibiotika je izrazito dug i skupocjen proces. *Klebsiella pneumoniae* koja producira karbapenemaze je jedan od višestrukootpornih mikroorganizama koji može izazvati ozbiljne kliničke ishode te predstavlja ozbiljne probleme u samoj kontroli infekcija. Zbog toga je od iznimne važnosti u svrhu prevencija nastanka i prijenosa višestrukootpornih mikroorganizama, pridržavati se i provoditi mjere prevencije i kontrole nastanka infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi. Jedna od najvažnijih i najjednostavnijih mjera je higijena ruku. Ono što je također bitno je smještaj koloniziranog i inficiranog bolesnika u izolaciju, odnosno kohortiranje bolesnika. Od iznimne je važnosti kvalitetna i konstruktivna suradnja s mikrobiološkom službom te pravovremeno obavješćavanje o potencijalnom rezistentnom uzročniku. Edukacija osoblja o radu s bolesnicima u izolaciji te pridržavanje mjera izolacije je neopisivo važna i neizostavna, a ono na čemu uvijek treba raditi i nikad se ne smije zaboraviti je promicanje politike o racionalnom propisivanju antibiotika.

# Podjela enterobakterija

*Enterobacteriaceae* je velika skupina gram-negativnih štapića koji žive u probavnom sustavu ljudi i životinja, u slobodnoj prirodi, u tlu, vodi i na bilju, a neki od članova skupine uzrokuju bolesti u ljudi i životinja. Imaju veliku sposobnost prilagodbe na različite izvore prehrane u okolini, kao i na prisutnost ili odsutnost kisika. Ne stvaraju spore, a duljina im se kreće od 2 do 6  $\mu\text{m}$ , dok su širine od 0,5 do 0,7  $\mu\text{m}$ . Neke vrste su kapsulirane, dok neke nisu te su također neke pokretne, dok neke nisu. U probavnom sustavu čovjeka, enterobakterije čini 1-2% ukupne normalne crijevne flore. Do danas je poznato oko 50 rodova, nekoliko stotina vrsta i podvrsta, a oko 20 do 25 vrsta uzrokuje infekcije kod ljudi. Tako razlikujemo primarno patogene enterobakterije – *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. te oportunističke enterobakterije koje su često uzročnici bolničkih infekcija – komezalni tipovi *Escherichia coli*, neke vrste i podvrste u rodu *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp. Dijagnostika ovih infekcija je laboratorijska te zahtjeva izradu testova osjetljivosti jer je većina enterobakterija razvila otpornost na različite antimikrobne lijekove. Širenje ovih infekcija u bolničkim uvjetima može se smanjiti uz strogo i pravilno provođenje higijenskih mjera.

## *Escherichia coli*

*Escherichia coli* je svojom fiziologijom i strukturom tipična ostalim enterobakterijama. Većina *E. coli* je pokretna, mnogi sojevi imaju fimbrije te jasno razvijenu kapsulu. Preživljava u vodi, zemlji, na različitim biološkim materijalima, dok se u hrani lako i brzo razmnožava. Enterotoksična *E. coli* se prenosi kontaminiranom hranom te uzrokuje proljeve u dojenčadi i male djece u nerazvijenim zemljama, gdje također uzrokuje veliki morbiditet. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, 2010. godine je u nerazvijenim zemljama od te infekcije umrlo 380.000 osoba (Kalenić et al 2013). Uropatogena *E. coli* najčešći je uzročnik infekcija mokraćnog sustava. Sojevi uropatogene *E. coli* čine normalnu floru kolona, koloniziraju perinej i donji do uretre te ascendentnim putem migriraju do mokraćnog mjehura, a zatim kroz ureter do pijelona. Uzrokuju i infekciju prostate, no najčešće su ipak ovoj infekciji izložene žene gdje se liječenje uvijek provodi prema rezultatima testa osjetljivosti. *E. coli* koja je normalni stanovnik probavnog sustava žene, može se naći i u vagini te tijekom poroda kolonizirati novorođenče te time uzrokovati novorođenačku sepsu i meningitis.

Ukoliko bakterija iz probavnog sustava, dospije u središte organizma, uzrokuje bakterijemiju i sepsu te krvlju može dospjeti do bilo kojeg organa i tamo uzrokovati infekciju. Tome su osobito podložni imunokompromitirani bolesnici. Takve su infekcije endogene, dok se u bolničkim uvjetima ova *E. coli* može prenijeti s bolesnika na bolesnika te tako uzrokovati egzogene infekcije. Liječenje takvih infekcija je antimikrobno, uz pridržavanje higijene ruku te načelima rada asepsa i antiseptika.

### *Salmonela* spp.

*Salmonela* spp. je prvi put izolirana 1880. godine iz tkiva slezene i mezenteričnih limfnih čvorova bolesnika koji je umro od trbušnog tifusa (Kalenić et al 2013). To je gram – negativni fakultativno anaerobni štapić, koji nema vidljive kapsule, a pokretan je flagelama. *Salmonela* spp. je otporna na vanjske uvjete te dugo preživljava izvan tijela domaćina. Na temperaturi od 56°C umire za 20 do 30 minuta, a također biva brzo uništena djelovanjem kiselog želučanog sadržaja. U čovjeka *Salmonela* spp. uzrokuje gastroenteritis, crijevnu groznicu i sepsu. Salmoneloze su raširene u cijelome svijetu, a naročito u zemljama u razvoju. Izvor *Salmonelle Typhi* i *S. Paratyphi* je čovjek te se prijenos infekcije obavlja fekalno kontaminacijom hrane i vode, ali i izravnim kontaktom. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije godišnje oko 21 milijun osoba oboli od trbušnog tifusa, a oko 2000.000 ih umre. U Hrvatskoj se trbušni tifus prijavljuje izrazito rijetko, uglavnom kod osoba koje su se vratile iz zemalja u razvoju (Kalenić et al 2013). U razvijenim zemljama se često pojavljuju zoonotične salmoneloze zbog učestalog načina prehrane u restoranima brze hrane. Izvor zoonotičnih salmoneloza je kontaminirana hrana životinjskog podrijetla, jaja i meso peradi ili kontaminirana voda. U prevenciji je vrlo značajna higijena ruku te higijena u proizvodnji i rukovanju hranom.

### *Shigella* spp.

*Shigella* spp. su nepokretne enterobakterije koje su uzročnici proljeva u ljudi. U mnogim dijelovima svijeta su *šigele* stekle znatnu rezistenciju na antibiotike, dok kod nas to nije slučaj. U Hrvatskoj je 2017. godine ukupno izolirano 7 *šigela* (Tambić Andrašević et al 2017).

## *Yersinia* spp.

*Yersinia* spp. su zoonoze koje uglavnom uzrokuju infekcije probavnog sustava s mogućom bakterijemijom i sepsom.

## Oportunističke enterobakterije

Oportunističke enterobakterije su rasprostranjene u prirodi, u probavnom sustavu životinja i ljudi, no i na tlu, vodi, biljkama. Uglavnom ne uzrokuju infekcije u zdravih osoba, no kao oportunistički patogeni uzrokuju infekcije kod osoba s oslabljenim imunološkim sustavom, a to su najčešće infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi. Ono što predstavlja poseban problem je to, što su te bakterije u bolničkim uvjetima stekle visoku otpornost prema antimikrobnim lijekovima.

### *Klebsiella* spp.

*Klebsiella* spp. ima nekoliko vrsta, od kojih su neke komenzali i oportunistički patogeni, a neki primarni patogeni. *Klebsiella oxytoca* se pojavljuje kao uzročnik bolničkih infekcija, no mnogo rjeđe nego *Klebsiella pneumoniae* koja je od svih klebsijela najčešća u infekcijama u ljudi. Kao primarni patogen može uzrokovati nekrotizirajuću pneumoniju te infekcije mokraćnog sustava. Kod osoba s oslabljenim imunitetom, uzrokuje infekcije u različitim organima i sustavima, pneumonije, infekcije mokraćnog sustava, postoperativne infekcije, sepsu i meningitis. *K. pneumoniae* je prirodno rezistentna na ampicilin (Kalenić et al 2013). Bolnički sojevi *K. pneumoniae* su stekli visoku otpornost na ostale  $\beta$ -laktamske antibiotike i aminoglikozide. Iz tog razloga se uvijek mora napraviti test osjetljivosti na antibiotike kod liječenja ovih infekcija. Prevencija širenja *K. pneumoniae* u bolničkim se sredinama provodi higijenom ruku te primjenom mjera asepse i antiseptičke u radu s bolesnicima.

### *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp.

*Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp. su gram-negativni pokretni štapići sa svim karakteristikama *Enterobacteriaceae*. Od njih je najčešći uzročnik infekcija u ljudi rod *Proteus* spp. koji uzrokuje endogene infekcije i to infekcije mokraćnog sustava povezane s postavljanjem urinarnog katetera.

Rodovi *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. i *Citrobacter* spp. također se javljaju kao uzročnici endogenih infekcija, a nepredvidiva je njihova osjetljivost na antibiotike, čime predstavljaju izazove u liječenju i sprečavanju infekcija.

# Karbapenemi, karbapenemaze

Glavno svojstvo antibiotika je selektivna toksičnost, što znači da su toksični za bakterije, a netoksični ili malo toksični za čovjekov organizam. Prirodni su produkt bakterija i gljiva pripremljeni za kliničku primjenu ili sintetički lijekovi. Na bakterijsku stanicu djeluju bakteriostatski i baktericidno, odnosno zaustavljaju rast i razvoj bakterija ili je pak ubijaju. Rezistencija bakterija na antibiotike znači da antibiotici u koncentracijama koje se mogu postići u ljudskom organizmu, ne djeluju na bakterije. Na svaki antibiotik, već u vrijeme njegovog sintetiziranja, postoje otporni sojevi, dok na njega osjetljivi s vremenom razvijaju sve veću rezistenciju. Rezistencija bakterija na antibiotike razlikuje se u različitim dijelovima svijeta, na istome kontinentu, u pojedinim dijelovima neke države, ali i na različitim odjelima unutar iste zdravstvene ustanove te je zbog toga od iznimne važnosti pratiti rezistenciju na antibiotike. Ona se u Republici Hrvatskoj sustavno prati kroz rad Odbora za praćenje rezistencije Akademije medicinskih znanosti Hrvatske te Referentnog centra Ministarstva zdravlja za praćenje rezistencije pri Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

Karbapenemi su semisintetički derivat tienamicina koji proizvodi *Streptomyces spp.*

Karbapenemi imaju najširi spektar djelovanja i snažno antibakterijsko djelovanje na gram-pozitivne koke, većinu enterobakterija (uključujući i one rezistentne na ostale  $\beta$ -laktame) i nefermentativne bakterije (Kalenić et al 2013).

Široki spektar karbapenema je posljedica njihove izrazite stabilnosti prema  $\beta$ -laktamazama. Imipenem je prvi karbapenem u kliničkoj primjeni, a uz njega se danas koriste meropenem i ertapenem, dok je na američkom tržištu odobren i doripenem. Osjetljivost enterobakterija na karbapenema više nije potpuna jer su se pojavili enzimi koji razgrađuju karbapeneme, a zovu se karbapenemaze. One karbapenemaze koje uzrokuju stečenu rezistenciju na karbapenem pripadaju u razrede A, B, C i D po molekularnoj strukturi. U razredu A su karbapenemaze inhibirane klavulanskom kiselinom te su vrlo rijetke. Ove vrste karbapenemaza hidroliziraju peniciline, prvu i drugu generaciju cefalosporina, aztreonam i karbapeneme (jače imipenem nego meropenem). Najveće kliničko značenje u ovoj skupini karbapenemaza imaju KPC (engl. *K. pneumoniae carbapenemase*) beta-laktamaze koje se pojavljuju kod bakterije *Klebsiella spp.*, a opasne su zbog potencijala za epidemijsko širenje jer su kodirane plazmidno, a uzrokuju visok stupanj rezistencije na karbapeneme (Kalenić et al 2013).

U razredu B su metalo-beta-laktamaze koje kao kofaktor trebaju cink, a osjetljive su na inhibiciju metalnim-kelatorima kao što su EDTA, merkaptooctena i merkaptopropionska kiselina. U ovu skupinu karbapenemaza su uključene NDM (engl. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase), VIM (engl. Verona integron- encoded metallo -  $\beta$ -lactamase), IMP (engl. Imipenemase), SPM (engl. Sao Paulo metallo -  $\beta$ -lactamase), SIM (engl. Seoul imipenemase), GIM (engl. German imipenemase), AIM (engl. Adelaide imipenemase), DIM (engl. Dutch imipenemase), KHM (C.freundii strain KHM243 – Kyorin Hospital MBL), SMB (engl. Serratia MBL), TMB (Tripoli MBL) i FIM (engl. Florence imipenemase) enzime čije su pojedine varijante prisutne u enterobakterijama.

CMY – 10 (engl. Cephamicinase activity) do sad je jedina otkrivena  $\beta$ - laktamaza iz razreda C karbapenemaza koja samostalno dovodi do smanjenje djelotvornosti karbapenema ( Queenan, Bush 2007).

OXA-48 (oksalicilinaza – 48) je  $\beta$ -laktamaza iz razreda D koja ima neobičan spektar hidrolize  $\beta$ -laktamskih antibiotika. Klinički izolati rijetko ispoljavaju fenotip karakterističan za sojeve koji produciraju karbapenemaze, pokazuju nisku razinu rezistencije na karbapeneme i osjetljivost na cefalosporine proširenog spektra te se smatra da je zastupljenost OXA-48 sojeva puno veća od one navedene u literaturi (Soul et al 2008).

Mjere prevencije koje bi trebale suzbiti širenje gram-negativnih bakterija koje produciraju karbapenem jesu racionalna uporaba antibiotika te rana detekcija i identifikacija takvih sojeva u bolničkim laboratorijima kako bi se na vrijeme provele mjere kontrole bolničkih infekcija i suzbilo širenje multirezistentnih sojeva.

Tablica 1 - Primjeri karbapenemaza iz klasa A, B i D prema Ambleru u enterobakterija, prema Bedenić et al 2014

	Vrsta	Država i godina prvog pojavljivanja	Lokalizacija gena	Karboksipenicilin	Cefalosporini III i IV generacija	Aztreonam	Imipenem/ Meropenem
<b>Klasa A</b>							
KPC-1	Klebsiella pneumoniae	SAD, 1996.	Plazmid	R	R	R	R/R
KPC-2	Klebsiella pneumoniae	SAD, 1998.	Plazmid	R	R	R	R/R
IMI-1	Enterobacter cloacae	SAD, 1984.	Kromosom	R	S	S	R/S(I)
<b>Klasa B</b>							
VIM -4	Klebsiella pneumoniae	Grčka, 2002.	Plazmid	R	R	S	R/R
VIM-12	Klebsiella pneumoniae	Grčka 2003.	Plazmid	R	R	S	R/R
NDM -1	Klebsiella pneumoniae	Švedska, 2008	Plazmid	R	R	S	R/R
<b>Klasa D</b>							
OXA-48	Klebsiella pneumoniae	Turska, 2007.	Plazmid	R	R	S	R/R

Kratice: R- rezistentan, I-umjereno osjetljiv, S- osjetljiv



Sve veća učestalost infekcija uzrokovanih enterobakterijama koje proizvode  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra (engl. extended spectrum  $\beta$ -lactamases; ESBL) dovela je do povećane upotrebe karbapenema kao antibiotika posljednje linije obrane u liječenju ovih infekcija. Naime, karbapenemi su otporni na djelovanje ESBL enzima koji hidroliziraju treću generaciju cefalosporina. Devedesetih godina prošlog stoljeća opisane su prve enterobakterije otporne na karbapeneme čija je otpornost posredovana kromosomski kodiranim  $\beta$ -laktamazama nazvanim karbapenemaze (Nordmann et al 1993). Nedugo zatim u SAD-u su se pojavili otporni sojevi *Klebsiella pneumoniae* koji nose prenosive gene za karbapenemaze smještene na plazmidima (Yigit et al 2001). Početkom trećeg milenija, postajemo svjedoci globalne krize zbog sve većeg i bržeg širenja višestruko otpornih sojeva (MDR) *K. pneumoniae* koji proizvode plazmidima kodirane karbapenemaze. Proširenost enterobakterija otpornih na sve karbapenem je u stalnom porastu. Prisutnost karbapenemaza u gram-negativnih bakterija predstavlja velik problem u kliničkoj praksi zbog velike raznolikosti enzima kao i mogućnosti horizontalnog prijenosa gena rezistencije među različitim bakterijskim vrstama i rodovima. Zbog čestog smještaja bla gena koji kodiraju karbapenemaze na prenosivim genskim elementima, infekcije uzrokovane ovim sojevima često se javljaju u obliku epidemija u bolničkim ustanovama, staračkim domovima te ustanovama za palijativnu skrb (Mathers et al 2011).

# Karbapenem rezistentne enterobakterije (CRE) u svijetu

CRE su skupina bakterija iz obitelji *Enterobacteriaceae* koje predstavljaju velike probleme u liječenju infekcija uzrokovanih ovim bakterijama, zbog otpornosti na antibiotike karbapeneme. Bolesnici koji su imunokompomitivirani, na dugotrajnoj mehaničkoj ventilaciji, s trajnim urinarnim i centralnim venskim kateterima, drenovima te na dugotrajnoj terapiji antibioticima su pod povećanim rizikom za razvoj ovih infekcija.

Prema CDC 2015., CRE su enterobakterije koje su otporne na bilo koji antimikrobni karbapenem, tj. minimalne inhibitorske koncentracije  $\geq 4$  mcg/ml za doripenem, meropenem ili imipenem, ili  $\geq 2$  mcg/ml za ertapenem ili je evedentirano da proizvode karbapenemaze.

Problem širenja karbapenemaza u Europi datira od druge polove 1990. godine. Ubrzo nakon prve izolacije KPC producirajućeg soja *K. pneumoniae* došlo je do naglog i globalnog širenja KPC sojeva enterobakterija. U Sjevernoj Karoliniji 1996. godine je se prvi put javlja *K. pneumoniae* koji nosi gen za KPC-1 te zatim dolazi do eksplozivnog širenja ovog klona diljem SAD-a (Bratu et al 2005).

Globalnim širenjem KPC sojevi enterobakterija postali su endemski prisutni u Izraelu (Navon-Venezia et al 2009) Italiji, Grčkoj (Vatopoulos 2009), Kolumbiji, Brazilu (Nordmann et al 2009), Argentini i Kini (Tzouvelekis et al 2012).

U Kini je grupa autora (Ma et al 2014) opisala „case control“ studiju o problemu širenja KPC *K. pneumoniae* u neonatološkoj jedinici intenzivnog liječenja. Rezultati su pokazali da primjena karbapenema više od četiri dana, predstavlja čimbenik rizika za stjecanje kolonizacije s KPC *K. pneumoniae*.

Prvi GES pozitivan izolat *K. pneumoniae* je nađen u Francuskoj 1998. godine i to kod pacijenta koji je prethodno boravio u bolnici u Francuskoj Gvajani (Poirel et al 2000).

U Francuskoj je 2009. godine objavljena studija grupe autora o povezanosti endoskopskih zahvata i širenja KPC *K. pneumoniae* u 13 bolesnika od kojih je izvorni bolesnik došao iz Grčke. S izoliranim KPC *K. pneumoniae* su umrla 4 bolesnika, no to nije direktno povezano s njihovim letalnim ishodom (Carbonne 2010).

NDM-1 karbapenemaza prvi put je dokazana 2008. u dva izolata *K. pneumoniae*, oba izolirana iz kliničkih uzoraka švedskog pacijenta prethodno hospitaliziranog u Indiji

(Yong et al 2009). U nekim dijelovima Pakistana do 20% populacije su kliconoše NDM-1 sojeva (Perry et al 2011). Grčka i Srbija se uz Indiju smatraju drugim izvorima enzima NDM-1 (Mazzariol et al 2012). Prve enterobakterije koje proizvode VIM MBL izolirane su u Grčkoj 2001. godine (Miriagou et al 2003). Ovi sojevi enterobakterija su danas prošireni u Grčkoj, Italiji, Španjolskoj, ali i Japanu (Nordmann et al 2011).

U Turskoj je 2001. godine izolirana OXA – 48 karbapenemaza iz *K. pneumoniae* te je tada isti soj uzrokovao više bolničkih epidemija u zemlji (Carrer et al 2008). Sjeverna Afrika i Srednji Istok smatraju se endemskim područjem OXA-48 producirajućih sojeva (Poirel et al 2012).

U Europi su KPC karbapenemaze najrasprostranjenije među enterobakterijama, prijavljuje se sve veći broj OXA-48 producirajućih izolata enterobakterija, a OXA-48 je postala najučestalija karbapenemaza u Belgiji, Francuskoj (Couzon et al 2011), Malti i Španjolskoj (Oteo et al 2013).

# Rezistencija enterobakterija u Hrvatskoj

U Hrvatskoj je 2011. izolirana prva KPC producirajuća enterobakterija (Bedenić et al 2012), već tijekom 2012. bilo je 19 izolata, a 2013. godine, broj KPC izolata enterobakterija povećao se na 33 (Butić, Tambić Andrašević 2013).

Zbog brzog širenja KPC sojeva, Hrvatska se ubraja u zemlje četvrtog stupnja epidemijskog širenja (ECDC 201). U veljači 2011. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, izolirana je prva *Klebsiella pneumoniae* sa smanjenom osjetljivosti na karbapeneme (Bedenić et al 2012).

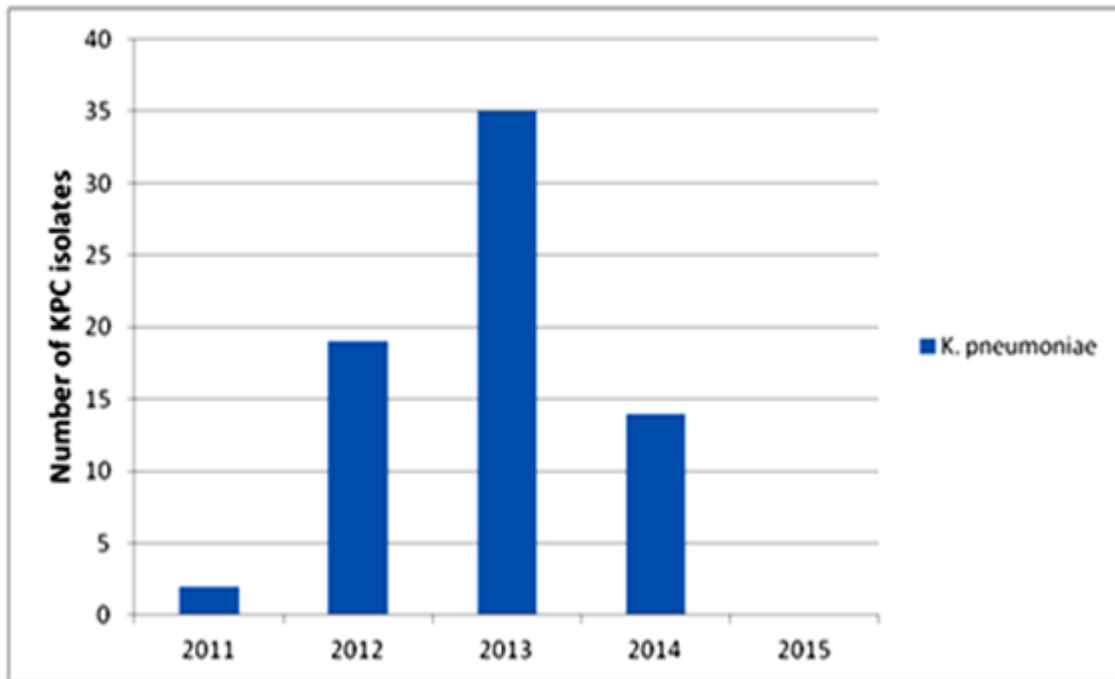
Rad iz 2013. godine izvještava o pojavi IMI-1 soja *E. cloacae* te otpornosti na karbapeneme. Ovaj soj je izoliran iz brisa kirurške rane pacijenta liječenog u „Klinici za kardiovaskularne bolesti Magdalena“ u Zagrebu (Beiuk et al 2013).

Nakon što je 2014. godine broj *K. pneumoniae* rezistentnih na karbapeneme dosegao razinu vidljivu kao postotak rezistencije na imipenem i meropenem, te stope su se zadržale i u 2017. godini, odnosno ukupno je bilo 1% rezistentnih te 1% intermedijarnih izolata (Tambić Andrašević et al 2017).

Krajem 2009. godine je iz BIH u Hrvatsku stigla prva *K. pneumoniae* s NDM-1 karbapenemazom (Mazzariol et al 2012).

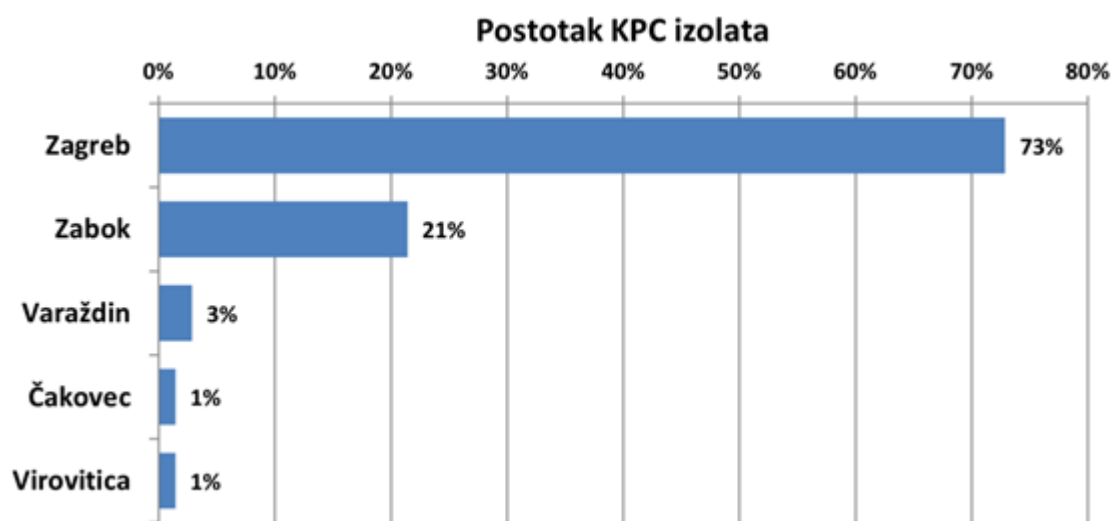
Ukupno je detektirano 8 izolata – *K.pneumoniae*, *Citrobacter diversus*, *E.coli*, koji su proizvodili NDM-1. Svi slučajevi su sporadični, a izolati su pokazivali varijabilnu osjetljivost na imipenem i meropenem.

U RH je 2012. prvi put izolirano šest sojeva enterobakterija koje produciraju OXA-48 β-laktamazu, dok su 2013. prijavljena četiri OXA- 48 producirajuća izolata enterobakterija (Butić 2013). Od početka rada Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike, izolati sa smanjenom osjetljivosti na karbapenema se šalju u Referentni centar za praćenje rezistencije. Od početka praćenja, u Hrvatskoj su bili prisutni sporadični izolati enterobakterija koji su proizvodili VIM enzime, a učestalost im je u stalnom porastu. Javljaju se u različitim bakterijskim vrstama, različitim gradovima i različitim bolnicama, ali ne pokazuju epidemijski karakter širenja.



Slika 1 - Prevalencija KPC izolata u Hrvatskoj (Jelić et al 2015)

U Hrvatskoj su jedino KPC izolati pokazali očiti prijenos, dok su se izolati s drugim karbapenemazama javljali sporadično. Za sada sojevi enterobakterija koji proizvode karbapenemaze ne pokazuju sklonost izazivanju epidemije, očito je da su u stalnome porastu i da se geni za proizvodnju karbapenemaza uspješno šire među različitim bakterijskim vrstama. Zbog toga je od iznimne važnosti imati dobro organiziranu mrežu mikrobioloških laboratorija te na vrijeme uočiti pojavu novih sojeva te raditi na sprečavanju njihova širenja primjenom mjera kontaktne izolacije te drugih postupaka.



Slika 2 - Gradovi s izolirani sojevima KPC *K. pneumoniae* (Jelić et al 2015)

# Smjernice za kontrolu karbapenem rezistentnih enterobakterija

Američki Centar za kontrolu i prevenciju bolesti(CDC) je 1996. godine izdao prve smjernice s preporukom uporabe „Standardnih mjera predostrožnosti“ i „Kontaktних mjera predostrožnosti“ za višestrukootporne mikroorganizme. Ove mjere su izrazito važne u sprečavanju širenja svih bolničkih infekcija te ih se trebaju pridržati svi zaposlenici tijekom cijelog vremena pružanja zdravstvenih usluga.

CDC 2006. godine donosi „Smjernice za postupanje s višestrukootpornim mikroorganizmima u zdravstvenim ustanovama“ zbog sve veće prisutnosti i problema izazvanih višestrukootpornim mikroorganizmima. Te se smjernice bave praćenjem pojavnosti *MRSA*, *VRE*, gram-negativnih bakterija ESBL beta laktamaza proširenog spektra te ostalim specifičnim mikroorganizmima. Ove smjernice su od posebne važnosti za provođenje uspješnog programa sprečavanja, suzbijanja i kontrole bolničkih infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi.

Zbog širenja karbapenem rezistentnih enterobakterija, CDC 2012. godine donosi „Smjernice za kontrolu karbapenem rezistentnih enterobakterija“. Ovim smjernicama je stavljen naglasak na aktivni nadzor uzimanjem nadzornih kultura, kao što je ciljani probir na kolonizaciju s višestrukootpornim mikroorganizmima, koji može uspješno otkriti kolonizirane osobe te kolonizirane osobe zbog promjene antimikrobne terapije. Uobičajenim probirom na višestrukootporne mikroorganizme se može propustiti kliconoštvo KPC *K. pneumoniae*. Iz tog razloga je potrebno uz uobičajene nadzorne kulture, uzeti i bris rektuma na KPC *K. pneumoniae*. 2015. godine je CDC izdala ažurirane „Smjernice za kontrolu karbapenem rezistentnih enterobakterija“.

Smjernice CDC-a obuhvaćaju strategije higijene ruku, mjere opreza prilikom kontakta tijekom zbrinjavanja koloniziranih i inficiranih bolesnika, provođenje edukacije djelatnika, smanjenje upotrebe invazivnih uređaja te postupaka, pravovremeno dijagnosticiranje infekcije, komunikaciju prilikom prijema ili premještaja bolesnika o postojanju CRE infekcije, promicanje antimikrobnog upravljanja, čišćenje okoline, kohortiranje bolesnika i djelatnika, provjera kontakta između bolesnika s CRE infekcijom te bolesnika bez infekcije, provođenje nadzora bolesnika s visokim rizikom za razvoj CRE infekcije te kupanje bolesnika s 2% klorheksidinom. Provedena je

studija (Climo et al 2013) u 6 bolnica na odjelima intenzivne njege i transplantacije koštane srži s ciljem ispitivanja učinkovitosti kupanja bolesnika s maramica impregniranim klorheksinidom. Rezultati su pokazali da svakodnevno kupanje bolesnika s klorheksinidom smanjuje rizik od nastanka bolničkih infekcija.



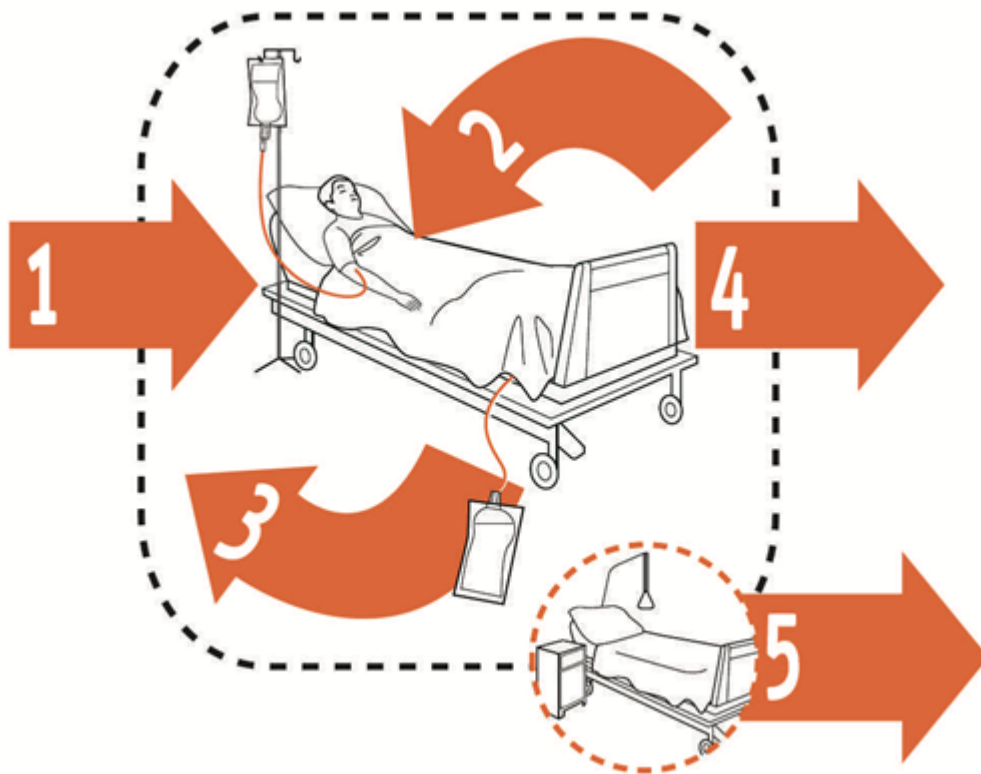
## Higijena ruku

Sredinom devetnaestog stoljeća je na temelju istraživanja Ignaza Semmelweisa iz Beča u Austriji i Olivera Wendella Holmesa iz Bostona u SAD-u utvrđeno da se bolničke infekcije prenose preko ruku zdravstvenih djelatnika. 1847. Semmelweiss je imenovan stalnim djelatnikom u jednoj od dvije opstetričke klinike Opće bolnice Sveučilišta u Beču. Zapazio je da su stope mortaliteta roditelja, koja se uglavnom pripisivala porodiljskoj groznici, u jednoj klinici znatno više od onih u drugoj (16 % naspram 7 %). Također je uočio da liječnici i studenti medicine nakon izvršene obdukcije često idu ravno u sobu za porođaj i ruke im neugodno mirišu, iako su ih prali sapunom i vodom prije ulaska u kliniku. Stoga je pretpostavljao da su se "čestice" prenosile preko ruku liječnika i studenata iz sale za obdukciju u salu za porođaj te uzrokovale porodiljsku groznicu. Semmelweis je posljedično preporučio da se ruke ribaju u kloriranoj otopini vapnenca prije svakog kontakta s bolesnikom, a posebno nakon napuštanja sale za obdukciju. Nakon provedbe ove mjere, stopa mortaliteta značajno se snizila na 3 % u klinici koja je bila njime najviše pogođena te nakon toga ostala niska (WHO 2009).

Nakon nekoliko godina Florence Nightingale je analizom podataka o mortalitetu identificirala nizak stupanj higijene u bolnici kao vodeći uzrok mortaliteta (Pearson 2009).

U 21. stoljeću problem higijene ruku zaposlenika, kao problem sigurnosti za pacijente, prepoznala je i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) te je krajem 2005. godine pokrenula projekt pod nazivom „Prvi globalni izazov za sigurnost bolesnika: Čista skrb je sigurnija skrb“ (engl. First global patient safety challenge: „Clean Care is Safer Care“) koji se primjenjuje širom svijeta (Kalenić et al 2011).

U okviru ovog projekta su dostupne i Smjernice o higijeni ruku definirane kao „Mojih pet trenutaka za higijenu ruku“, a sadržavaju indikacije u kojima bi se higijena ruku trebala provoditi, a uključuju pranje ruku prije kontakta s bolesnikom, odnosno njegovom okolinom, prije aseptičkog postupka, nakon izlaganja tjelesnim tekućinama i izlučevinama bolesnika, nakon kontakta s bolesnikom te nakon kontakta s okolinom bolesnika. Trenutak za higijenu ruku se definira kao mogućnost prijenosa mikroorganizma s jedne točke na drugu, ili s ruku zdravstvenog djelatnika na bolesnika, odnosno njegovu okolinu, ili s bolesnika odnosno iz njegove okoline na ruke zdravstvenog djelatnika (Kalenić et al 2011).



Slika 3 - 5 trenutaka za higijenu ruku (Kalenić et al 2011)

<b>1</b> PRIJE KONTAKTA S BOLESNIKOM	<b>KADA?</b>	Očistite ruke prije doticanja bolesnika, kada mu prilazite
	<b>ZAŠTO?</b>	Da zaštitite bolesnika od štetnih mikroorganizama koje nosite na rukama
<b>2</b> PRIJE ASEPTIČKIH POSTUPAKA	<b>KADA?</b>	Očistite ruke neposredno prije bilo kojeg aseptičkog postupka
	<b>ZAŠTO?</b>	Da zaštitite bolesnika od ulaska štetnih mikroorganizama u njegovo tijelo uključujući njegove vlastite mikroorganizme
<b>3</b> NAKON RIZIKA IZLAGANJU TJELESNIM TEKUĆINAMA	<b>KADA?</b>	Očistite ruke neposredno nakon rizika izlaganju tjelesnim tekućinama (i nakon skidanja rukavica)
	<b>ZAŠTO?</b>	Da zaštitite sebe i okolinu od štetnih bolesnikovih mikroorganizama
<b>4</b> NAKON KONTAKTA S BOLESNIKOM	<b>KADA?</b>	Očistite ruke nakon dodirivanja bolesnika i njegove neposredne okoline, kada odlazite
	<b>ZAŠTO?</b>	Da zaštitite sebe i okolinu od štetnih bolesnikovih mikroorganizama
<b>5</b> NAKON KONTAKTA S OKOLINOM BOLESNIKA	<b>KADA?</b>	Očistite ruke nakon dodirivanja bilo kojeg predmeta ili namještaja u neposrednoj blizini bolesnika, kada odlazite - čak i ako niste dodirivali bolesnika
	<b>ZAŠTO?</b>	Da zaštitite sebe i okolinu od štetnih bolesnikovih mikroorganizama

Slika 4 - Objašnjenje 5 trenutaka za higijenu ruku (Kalenić et al 2011)

Prema SZO, prenošenje patogena unutar sustava zdravstvene skrbi s jednog bolesnika na drugog preko ruku zdravstvenih djelatnika odvija se u nekoliko koraka:

1. Mikroorganizmi su prisutni na bolesnikovoj koži ili se nalaze na neživim površinama u neposrednom okruženju bolesnika.
2. Mikroorganizam se prenosi na ruke zdravstvenog djelatnika.
3. Mikroorganizam mora biti u stanju preživjeti barem nekoliko minuta na rukama zdravstvenih djelatnika.
4. Pranje ruku ili antisepsa od strane zdravstvenog djelatnika nije provedena, ili provedena neodgovarajućim sredstvom ili na neodgovarajući način te mikroorganizam zaostaje na rukama.
5. Kontaminirane ruke zdravstvenog djelatnika dolaze u izravan kontakt s drugim bolesnikom ili predmetom koji će doći u izravan kontakt s bolesnikom.


Higijena ruku prepoznata je kao najvažnija mjera sprečavanja bolničkih infekcija, a procjenjuje se da bi pravilno provođenje moglo smanjiti njihovu pojavnost za čak 15% do 30% (Megeus et al 2015).

## Načini provođenja higijene ruku

U načine provođenja higijene ruku spadaju postupci pranja, higijenskog pranja i utrljavanja sa svrhom uklanjanja vidljive nečistoće i smanjenja prolazne mikrobiote, bez nužnog utjecanja na trajnu mikrobiotu kože. Pod pojmom pranje ruku, podrazumijevamo klasično pranje ruku uz pomoć sapuna i vode ili uz upotrebu različitih pripravaka.

Redovito pranje ruku je najjednostavniji način kojim možemo spriječiti nastanak, ali i širenje mnogih bolesti i infekcija. Higijensko pranje ruku je postupak pranja ruku antiseptičkim sredstvom i vodom te je obično manje djelotvorno i djeluje sporije nego utrljavanje antiseptičkog sredstva za ruke (Kalenić et al 2011).

# Higijensko pranje ruku

 Trajanje postupka: 40 - 60 sekundi



Slika 5 - Shematski prikaz pranja ruku u šest koraka (Kalenić et al 2011)

Tehnike za pravilnu higijenu ruku (Kalenić et al 2011):

- Prije izravnog kontakta s bolesnicima treba skinuti prstenje, satove i narukvice. Umjetni nokti su zabranjeni, kao i lak na prirodnim noktima.
- Pri uporabi alkoholnog preparata za utrljavanje uliti 3-5 ml preparata u skupljene dlanove i pokriti njime čitavu površinu obje šaka.
- Trljati ruke preporučenim pokretima dok ruke ne budu suhe, u vremenu od 15 do 30 sekundi.
- Kad se ruke peru vodom i tekućim sapunom, sapun se nanese na vlažne ruke, trljajući čitavu površinu šaka preporučenim pokretima, u vremenu od 30 do 60 sekundi. Voda ne smije biti vruća, jer to oštećuje kožu ruku.
- Nakon toga ruke se obilno isperu i pažljivo posuše jednokratnim papirnatim ručnikom. Ručnik ne smije biti višekratan niti se njime smije služiti više osoba. Ručnikom se na kraju zatvara slavina

Higijensko utrljavanje u ruke predstavlja primjenu antiseptičkog sredstva za utrljavanje na bazi alkohola sa svrhom reduciranja prolazne mikrobiote, bez nužnog utjecaja na

trajnu mikrobiotu kože. Obično je djelotvornije i djeluje brže nego higijensko pranje ruku (Kalenić et al 2011).

P. Furbringer je 1988. prvi preporučio alkohol za dezinfekciju ruku kirurga i medicinskog osoblja. Brojni izvještaji su potvrdili da alkoholna sredstva imaju bolju efikasnost, kraće vrijeme nanošenja, bolje se toleriraju i zato su prihvatljivija nego obično pranje ruku (Damani 2015).

## Higijensko utrljavanje u ruke



Slika 6 - Shematski prikaz utrljavanja alkoholnog pripravka u šest koraka (Kalenić et al 2011)

Higijensko utrljavanje alkoholnim sredstvom prikladna je metoda, osobito u hitnim situacijama, za vrijeme vizite kad je potrebna brza dezinfekcija ruku te u situacijama kad umivaonik i voda nisu dostupni.

Provođenje redovite i pravilne higijene ruku zdravstvenog osoblja najučinkovitija je mjera smanjenja rizika od infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi u zdravstvenim ustanovama. Zbog toga suradljivost djelatnika s higijenom ruku može umanjiti štetne posljedice po zdravstvene učinke bolesnika i ekonomsku opterećenost sustava zdravstvene skrbi.

Uz suradljivost zdravstvenih djelatnika za provođenje higijene ruku, iznimno je bitna i edukacija bolesnika, s ciljem smanjenja kontaminacije okoline njihovim višestrukotpornim mikroorganizmima. Edukacije se može postići postavljanjem plakata o higijeni ruku u prostorijama u kojima borave bolesnici te izravnom edukacijom bolesnika od strane medicinskih sestara. Kao najčešće razloge za nisku razinu provođenja pranja ruku kao učinkovite mjere prevencije bolničkih infekcija, djelatnici zdravstvenih ustanova navode nedostatak vremena, preopterećenost radom, manjak znanja, skepticizam oko higijene ruku kao metode prevencije, nezgodne lokacije umivaonika i dispnzera sapuna na odjelu te manjak poticaja (Boudjema et al 2014). Pridržavanje higijene ruku varira ovisno o intenzitetu rada, vrsti odjela, zanimanju i dijelu dana/tjedna. Pridržavanje je obično manje u okruženjima s većim intenzitetom skrbi (npr. u jedinicama za intenzivnu skrb), među liječnicima te u razdoblju prije kontakta s pacijentom, u usporedbi s razdobljem nakon njega (Friedman et al 2011). Dužnost svakog zdravstvenog djelatnika koji je aktivno uključen u zbrinjavanje bolesnika, je zabrinutost za higijenu ruku te sposobnost obavljanja iste u pravo vrijeme i na pravi način.

# Primjena mjera izolacije bolesnika

CDC je predložio standardne mjere u smjernicama za izolaciju i te bi mjere trebale biti dio rutinske njege svih bolesnika, bez obzira na infektivni status. Razlozi za implementaciju standardnih mjera u njezi bolesnika su slijedeći:

- Bolesnici mogu biti inficirani, a da ne pokazuju znakove ili simptome infekcije u vrijeme prijema jer su mogli biti u inkubaciji infektivne bolesti
- Bolesnik može ne pokazivati znakove ili simptome infekcije jer je možda asimptomatičan prijenosnik ili koloniziran multirezistentnim mikroorganizmima
- Infektivni status je često određen laboratorijskim testovima, koji katkad, zbog nedostatka laboratorija, ne mogu biti gotovi na vrijeme da bi se pružila hitna njega ili se ne naprave zbog krive anamneze koja ne otvara sumnju na moguće infektivne uzroke. (Damani 2015)

Bolesnika koji je koloniziran ili inficiran s CRE treba smjestiti u izolaciju, odnosno odvojiti od ostalih bolesnika. Povoljni uvjeti za izolaciju podrazumijevaju prostoriju s bolesničkim krevetom ili krevetima, ukoliko se bolesnici kohortiraju. Kohortiranje bolesnika na jedno područje (sobu, odjel) i mijenjanje radne rutine kako bi se smanjio kontakt s bolesnicima s rezistentnim uzročnikom (uglavnom određivanjem zone "visokog rizika") može biti korisno u zaustavljanju širenja višestrukootpornih mikroorganizama s bolesnika na bolesnika (Rosenberger et al 2010).

U prostoriji treba biti samo najnužniji namještaj, bez zavjesa te sa zasebnim sanitarnim čvorom. Prostor izolacije bi se trebao sastojati i od predprostora namijenjenog za presvlačenje i pranje ruku medicinskog osoblja. U predprostoru se moraju nalaziti spremnici za odlaganje upotrijebljenog kontaminiranog pribora, dovoljna količina jednokratnih ogrtača, rukavica i maska za zaštitu osoblja. Također je potrebno postaviti držače za alkoholni dezinficijens za dezinfekciju ruku. Ukoliko bolesnike nije moguće izolirati u zasebne sobe, potrebno ih je odijeliti od ostalih bolesnika paravanima. Kod paravana je potrebno postaviti stolić za zaštitnom odjećom za svaki kontakt s bolesnikom, kao i dezinficijens za ruke. Treba osigurati dovoljno prostora u izolacijskoj sobi, isto tako i razmak između bolesničkih postelja, kako se uzročnici ne bi proširili kontaktom (Siegel et al 2006)

Bez obzira što je bolesnik izoliran, on mora dobiti svu potrebnu zdravstvenu skrb te je potrebno osigurati osoblje koje se 24 sata dnevno brine samo o bolesnicima u izolaciji. Kod bolesnika s CRE infekcijom potrebno se pridržavati svih mjera kontaktne izolacije,

a one podrazumijevaju da se sva zaštitna sredstva (rukavice, pregače te po potrebi maske) oblače prije ulaska u sobu za izolaciju, a odlažu u vreću za infektivni otpad pri napuštanju sobe. Higijena ruku je izrazito bitna, naročito u trenucima nakon kontakta bolesnikom te nakon kontakta s bolesnikovom okolinom. Ona podrazumijeva da na izlazu iz izolacije, svatko tko je izašao iz izolacije dezinficira ruke. Sav pribor koji se koristi u zbrinjavanju bolesnika, kao što su stetoskop, toplomjer, tlakomjer i sl. mora biti u uporabi samo za sobu za izolaciju. Na vratima sobe se mora nalaziti oznaka kontaktne izolacije te je nužno da se sve osobe koje ne pripadaju odjelnom osoblju, prije ulaska u sobu za izolaciju jave odjelom osoblju, kako bi ih se upozorilo i educiralo o mjerama kontaktne izolacije te o važnosti pravilnog zbrinjavanja zaštitnih sredstava, kao i o važnosti dezinfekcije ruku. Prilikom otpusta bolesnika iz bolnice, potrebno je uzeti uzorak stolice ili bris rektuma na KPC *Klebsiella pneumoniae* te je u otpusnom pismu potrebno naglasiti da je osoba kliconoša. Kliconoštvo treba kontrolirati jednom u dva mjeseca sve do dva uzastopna negativna nalaza te ono nije kontraindikacija za smještavanje osobe u vlastiti dom ili pak u dom za starije i nemoćne osobe. Ako se bolesnik premješta u drugu zdravstvenu ustanovu, pri premještaju treba obavijestiti tim za kontrolu bolničkih infekcija te ustanove. Ako se osoba premješta u rehabilitacijski centar, treba joj ograničiti uporabu zajedničkog bazena, a za ostale postupke je potrebno primijeniti uobičajene mjere kontaktne izolacije. Ako je moguće postupke rehabilitacije treba obavljati u sobi bolesnika, a ako bolesnik mora koristiti zajedničke prostorije nakon odlaska bolesnika treba dezinficirati površine i predmete. Sav pribor koji osoba koristi treba dodijeliti samo toj osobi na uporabu, a za predmete za koje to nije moguće učiniti treba osigurati dezinfekciju nakon uporabe. Ako je osoba pokretna treba ju upozoriti na strogo pridržavanje higijene ruku nakon odlaska na toalet i obavljanja osobne higijene te korištenje samo osobnog pribora za higijenu. Obavezu higijene ruku i pridržavanja standardnih mjera predostrožnosti imaju i osobe koje joj u tome pomažu. Ako osoba ima otvorenu ranu ona mora biti pokrivena. Mjere izolacije koje vrijede u bolnici nisu nužne izvan zdravstvene ustanove, osim na stacionarnim odjelima ustanove za starije i nemoćne osobe.



Nakon otpusta bolesnika, svi predmeti iz prostorije se dezinficiraju, steriliziraju ili bacaju, a u ispražnjenj sobi treba obaviti temeljito čišćenje i dezinfekciju prostora te uzeti nadzorne briseve okoline da se provjeri je li dezinfekcija bila uspješna.

Bolesnici mogu ostati kolonizirani s višestrukootpornim mikroorganizmima pa tako i s KPC *K. pneumoniae* dulji vremenski period. Trajanje mjera kontaktne izolacije za pojedine vrste višestrukootpornih mikroorganizama nije utvrđeno. Pojavnost višestrukootpornih mikroorganizama može biti povremena i njihova prisutnost ne mora uvijek biti otkrivena aktivnim nadzornim kulturama.

Za karbapenem producirajuće enterobakterije nema preporuke koje trenutno postoji za prekid mjera kontaktne izolacije tijekom liječenja ili budućeg prijema koloniziranih ili inficiranih s enterobakterijama rezistentnim na karbapenemaze. U Irskoj se preporučuje izolirati bolesnike odmah po ponovnom prijemu, ako se za njih zna da su kolonizirani ili inficirani s CRE. Odluka o prekidu izolacije slijedi rezultate ponovnog probira i procjene rizika. Europski centar za kontrolu i prevenciju bolesti u preporukama osim aktivnog probira svih bolesnika primljenih iz drugih ustanova koji su tamo boravili više od 48 sati, preporuča i aktivni probir bolesnika transferiranih iz drugih država (ECDC 2011).

# Osobna zaštitna oprema

Primarni cilj uporabe osobne zaštitne opreme (PPE) u zdravstvenim ustanovama jest da štiti kožu i sluznicu zdravstvenih djelatnika od izloženosti krvi i/ili tjelesnoj tekućini. Također sprečava kontaminaciju odjeće i smanjuje mogućnost širenja mikroorganizama s bolesnika i/ili neživih predmeta na druge bolesnike, osoblje i okolinu (Damani 2015).

## Rukavice

Ukoliko se rukavice koriste na pravilan način, osiguravaju zaštitnu barijeru i sprečavaju kontaminaciju ruku pri dodiru s krvlju ili tjelesnim tekućinama bolesnika. Primjenom sterilnih rukavica se smanjuje vjerojatnost prijenosa mikroorganizama s ruku zdravstvenih djelatnika na bolesnika tijekom različitih sterilnih i invazivnih postupaka. U proizvodnji rukavica se koriste različiti materijali, kao što su lateks, kopolimeri, polivinilklorid, nitril -butadien, polikloropren. Odabir odgovarajućeg materijala rukavica mora biti predmet procjene postupka koji će se provoditi te s njim povezanog rizika. Također, osim odabira materijala rukavica, bitna je procjena potrebe za primjenom sterilnih, odnosno nesterilnih rukavica. Dugotrajno i nepotrebno nošenje rukavica predstavlja pogodno „tlo“ za razvoj mikroorganizama, stvarajući im topli i vlažni okoliš između kože i rukavica te je zbog toga potrebno izbjegavati isto. Na rukavicama mogu biti prisutna oštećenja nakon dugotrajne primjene te ukoliko se rukavice ne skinu prema pravilu, ruke se mogu kontaminirati. Iz tog razloga je izrazito bitno da se uvijek ruke nakon skidanja rukavica dekontaminiraju i da se na upotrebu rukavica nikad ne gleda kao za zamjenu za pravilno i redovito pranje ruku. Između odvojenih postupaka na istome bolesniku te između bolesnika, rukavice se obavezno moraju promijeniti. Rukavice kontaminirane krvlju ili tjelesnim tekućinama se moraju tretirati kao infektivni otpad te zbrinjavati u skladu s tim.

Rutinska primjena rukavica ne preporučuje se za rutinske aktivnosti skrbi o bolesniku, kao što mjerenje krvnog tlaka, temperature, podjela peroralnih lijekova, transporta bolesnika, ukoliko bolesnik nije u kontaktnoj izolaciji. Rukavicama se ne smiju dirati telefoni, tipkovnice, bolnička dokumentacija, kvake na vratima, niti se smiju nositi van radnih prostora, npr. na bolničkim hodnicima.

Kad god postoji mogućnost za kontakt s krvlju i tjelesnim tekućinama, sekretima, ekskretima i infektivnim i opasnim mikroorganizmima, pri izravnom i neizravnom kontaktu s bolesnicima, predmetima i okolinom, obavezno je nošenje rukavica (Damani 2015).



*Slika 7 - Postupak skidanja jednokratnih rukavica (WHO 2009)*

Nakon skidanja rukavica, bilo sterilnih ili nesterilnih, obavezno je provesti dezinfekciju ruku. Ako se koriste sredstva na bazi alkohola za higijenu ruku prije stavljanja rukavica, važno je da se alkohol na rukama osuši jer može nepovoljno utjecati na cjelovitost rukavica. Dugi nokti i nakit mogu uzrokovati sitna oštećenja na rukavicama koja nisu vidljiva golim okom, a uz to su pogodan medij za razvoj mikroorganizama te je iz toga razloga njihovo nošenje zabranjeno.

Nepravilno korištenje rukavica smanjuje suradljivost u higijeni ruku i potencijalnu izloženost bolesnika infekcijama. Jedno takvo istraživanje (Cusini et al 2015) je provedeno u Švicarskoj gdje je uspoređivana higijena ruku u 2009. godini prema preporučenim standardima obaveznog nošenja rukavica u kontaktnoj izolaciji za sve postupke te nakon tri godine, nakon promjene politike, te je suradljivost porasla s 52% na 95%.

U istraživanju provedenom u Ukrajini, zabilježeno je 63,0% situacija u kojima ispitanici nisu napravili pravilnu dezinfekciju ruku prije stavljanja medicinskih rukavica, a 79,0% ni nakon korištenja rukavica (Klymenko, Kampf 2015).

## Pregače i ogrtači

Jednokratne plastične pregače se preporučuju koristiti za opću uporabu, kada postoji rizik od izlaganja odjeće ili uniforme krvi i/ili tjelesnim tekućinama. Plastične pregače treba nositi kao jednokratne, samo za jedan zahvat ili postupak njege bolesnika, a skidaju se odmah nakon uporabe i to traganjem vrpce oko vrata i struka i pažljivo smotati vanjskom stranom prema unutra da se smanji kontaminacija mikroorganizama tijekom odbacivanja. Ruke se moraju odmah oprati nakon što se pregača skine i odbaci u vreću za infektivni otpad (Damani 2015).



Slika 8 - Postupak navlačenja i skidanja plastične pregače (Damani 2015)

Čiste nesterilne ogrtače treba nositi za vrijeme postupaka koji će vjerojatno izložiti zdravstvenog djelatnika prskanju krvi i/ili tjelesnih tekućina. Ogrtači trebaju biti nepropusni i otporni na vodu i imati dijelove otporne na vodu na područjima koja su najčešće izložena. Kada se završi s postupkom, ogrtač treba odmah skinuti, pažljivo ga smotati vanjskom stranom prema unutra da se smanji kontaminacija tijekom

odbacivanja. Zaprljane jednokratne ogrtače treba baciti u vreću za infektivni otpad prije izlaska iz sobe. Zaprljane višekratne ogrtače treba staviti u nepropusne vreće za prljavo rublje.



Slika 9 - Sigurno oblačenje i skidanje zaštitnog ogrtača (Damani 2015)

Grupa autora iz Baltimora (Rock et al 2014) je pratila kontaminaciju rukavica i ogrtača tijekom aktivnosti zdravstvenih djelatnika s bolesnicima inficiranim s KPC *K.pneumoniae* i onima bez tog izolata. Nije bilo značajnije razlike između kontaminacije jednih i drugih, no stopa kontaminacije s KPC *K. pneumoniae* je slična kao i kod *MRSA* i *VRE*. Aktivnosti zdravstvenih djelatnika koje su povezane s povećanom kontaminacijom s *K. pneumoniae*, uključuju previjanje rana, manipulaciju s bolesnikovim kateterima ili drenažama te češće kontakte s bolesnikom i njegovom zonom. Specifični čimbenici bolesnika povezani s povećanom kontaminacijom zdravstvenih djelatnika uključivali su prisutnost urinarnog katetera, endotrahealne cijevi ili traheostome. U Ohio-u je provedeno istraživanje u četiri bolnice (Tomas et al 2015) u kojima je praćeno skidanje rukavica i ogrtača s ciljem bilježenja pogrešaka prilikom istoga. Pri tome se koristio protokol CDC-a, a na rukavice i ogrtače je nanesen fluorescentan losion.

Pod lampom se provjeravala „kontaminacija“ nakon skidanja. Rezultati su pokazali „kontaminaciju“ nakon skidanja 52.9% rukavica te 37.8% ogrtača. Pri tome je kod skidanja rukavica, kontaminirano 19 različitih mjesta na koži i odjeći, najčešće ruke, dok je kod skidanja ogrtača kontaminirano 18 različitih mjesta, a najčešće vrat.

Grupa autora iz Pittsburga (Kang et al 2017) je napravila kliničku opservaciju i pokus simulaciju skidanja PPE na ukupno 130 sesija od 65 sudionika. Do kontaminacije je došlo u 66% slučajeva u kliničkoj opservaciji te 79,2% slučajeva u pokus simulaciji. Kao najčešće razloge za neučinkovito korištenje PEE, djelatnici su naveli da im postupak skidanja PEE nije uvijek sasvim jasan, da im postupak uzima puno vremena, da ne znaju kolika je uopće djelotvornost PEE te da nemaju dovoljno edukacije u praksi.

Svrha primjene osobnih zaštitnih sredstava je da štite zdravstvene djelatnike od kontaminacije mikroorganizmima tijekom rada s bolesnicima, no vrlo često se u praksi susrećemo da se djelatnici kontaminiraju prilikom skidanja kontaminiranih zaštitnih sredstava, bilo zbog žurbe ili pak neznanja i nepažnje. Iz tog razloga je neophodna edukacija zdravstvenih djelatnika kako bi se podigla razina svijesti te moguće sustavno riješio ovaj problem.

## Kirurška maska

Vrsta maske koja najbolje odgovara određenoj situaciji ovisi o vrsti tjelesne tvari koja se očekuje i o naravi zahvata. Nošenje maski za vrijeme rutinskih zahvata na odjelu, kao što je previjanje rana i slično, nije potrebno. Masku treba nositi zajedno s zaštitom za oči za vrijeme postupaka kod kojih se očekuje stvaranje aerosola ili prskanje krvi ili tjelesnih tekućina, da bi se spriječila kontaminacija suznica usta, nosa i oka. U slučaju da maske postanu vidljivo prljave ili vlažne, moraju se odmah mijenjati. Kod stavljanja maske, prednji dio maske se ne smije dodirivati, a kod skidanja, odbacuje se isključivo držeći vrpce, a ne unutarnju stranu koja može biti kontaminirana mikroorganizmima. Odmah po skidanju, maska se baca u infektivni otpad (Damani 2015).



Slika 10 - Pravilno stavljanje i skidanje maske

## Čišćenje i higijena okoline

Okolina u zdravstvenim ustanovama je stalno kontaminirana mikroorganizmima inficiranih i koloniziranih bolesnika, osoblja i posjetitelja.

Dosadašnji znanstveni dokazi sugeriraju da kontaminirana okolina igra važnu ulogu u širenju mikroorganizama te ako se redovito ne čiti i dezinficira, može poslužiti kao rezervoar za potencijalne patogene (Damani 2015). Prijenos mikroorganizama s bolesnika na okolne površine i ponovo na bolesnika se može odvijati putem kontakta kontaminiranim rukama kod nedovoljne higijene ruku ili putem kontakta bolesnika s okolinom, predmetima i opremom koja nije bila adekvatno očišćena i dezinficirana. Iz tih razloga je čišćenje i dezinfekcija okoline ključno u preveniranju bolničkih infekcija. *Klebsiella oxytoca* je patogen povezan sa zdravstvenom skrbi čiji se izvor prvenstveno nalazi u okolini. Umivaonike treba smatrati potencijalnim mjestom izvora infekcije *K. oxytoca* (Lowe et al 2012).

Prema istraživanju (Kramer et al 2006) *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*, *Shigella* spp. preživljavaju mjesecima u okolini, a posebno im pogoduje vlažna sredina. Površine koje dolaze u kontakt s rukama, moraju se čistiti i dezinficirati češće nego površine koje su u minimalnom kontaktu s rukama, kao što su prozori, zidovi i slično.

ESCMID je 2014. godine pripremio dokument u kojem je na tragu sprečavanja prijenosa gram-negativnih rezistentnih bolničkih bakterija razrađena jačina preporuka vezana za higijenu ruku, ulogu kontaktne izolacije, provođenje aktivnog probira na rezistentne vrste, utjecaj čišćenja i dezinfekcije okoline, pravilna i primjerena primjena antibiotika, potreba za dekolonizacijom, utjecaj infrastrukturnih uvjeta i edukacije. Održavanje bolničkog prostora primjereno čistim, smatra se temeljnom pretpostavkom za sve druge mjere koje se provode s ciljem sprečavanja infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi. Čimbenici koji utječu na učestalost i način čišćenja odnose se na vrste postupka koje se provode u određenom prostoru, izloženosti nežive okoline tjelesnim tekućinama (krv, urin, sekret respiratornog sustava), potencijal izloženosti površina (površine koje se često ili rijetko dodiruju) te vulnerabilnost bolesnika (imunokompromitirani, onkološki bolesnici, bolesnici u jedinicama intenzivnog liječenja). Na osnovu ovih parametara, bolnički okoliš s obzirom na rizik stjecanja infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi dijeli se na područja visokog, srednjeg i niskog rizika.



Odjeli visokog rizika su jedinice intenzivnog liječenja i njege, sterilne jedinice, neonatološke jedinice intenzivnog liječenja, odjeli za opekline, transplantaciju, kardiokirurgiju, neurokirurgiju, vaskularnu kirurgiju, ortopediju, traumatologiju, hemodijalizu te onkološki i hematološki odjeli.

Odjeli srednjeg rizika su opći kirurški, urološki, neonatološki, ginekološko- opstetički, dermatološki te infektološki

Odjeli niskog rizika su internistički odjeli, pedijatrijski, psihijatrijski, stacionarni i gerijatrijski odjeli te ordinacije (Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi 2011).

Učinkovito čišćenje se ne može postići uporabom samo obične vode, već zahtjeva primjenu deterdženata te ribanje. Kod svakog čišćenja je potrebno pripremiti novu otopinu za čišćenje jer otopine u kanti postaju kontaminirane gotovo odmah za vrijeme čišćenja te daljnja upotreba te otopine prenosi mikroorganizme na svaku slijedeću površinu koja se čisti. Najčešće primjenjivana metoda je metoda dvostruke kante. Jedna kanta za čistu vodu u koju se dodaje deterdžent ili dezinficijens, a druga kanta sadržava čistu vodu za ispiranje

Krpe za pranje i brisanje poda se nakon svake primjene trebaju oprati u stroju za pranje rublja, dezinficirati i osušiti. Kod čišćenja je bitno da je sve osoblje educirano i da posao obavlja maksimalno savjesno i učinkovito, pridržavajući se lokalnog postupka i protokola. Čišćenje treba uvijek započeti u najčišćem dijelu prostora i završiti na najprljavijem čime se sprečava ukrižena kontaminacija.

Iako se svaka površina može kontaminirati, rizik i opseg kontaminacije je veći za površine koje se često dodiruju rukama ili rukavicama osoblja, posjetitelja, bolesnika. Tako razlikujemo površine koje se često dotiču ( high – touches surfaces), a to su površine u blizini bolesnika kao što su ograde kreveta, površina kreveta, intravenske pumpe i slično (Huslage et al 2010). Te se površine trebaju čistiti i dezinficirati češće, odnosno više puta tijekom dana (PIDAC 2018). Površine umjerenog rizika ( medium-touch surfaces) čine monitori, intravenske cijevi, kablovi od monitora, respirator i slično, dok površine niskog rizika (low-touch surfaces) čine okolina umivaonika, stolići iznad kreveta bolesnika, prekidač svjetla i slično.

Brisanje prašine se mora provoditi svakodnevno primjenom vlažnih krpa, namočenih u vodu i deterdžent.

Zidovi, rolete i zastori se također moraju redovno održavati da ne bi imali mrlje, a nakon što je bolesnik otpušten, prostor u kojem je boravio mora proći završno čišćenje. U slučaju epidemije, učestalost čišćenja mora biti povećana.

Prospektivna kvazi – eksperimentalna studija prije i poslije, provedena u SAD-u s ciljem edukacije osoblja koje čisti bolničke površine pokazala je da je samo 48% površina koja se često dotiču (high risk object) bilo očišćeno na početku studije. Nakon provedene edukacije osoblja, očišćeno je bilo 77% površina koje se često dotiču, što nam pokazuje da je edukacija osoblja od iznimne važnosti (Carling et al 2008). Strategiju za poboljšanje temeljitosti čišćenja okoline mogla bi omogućiti vidljivost sredstava za dezinfekciju, tako da osoblje koje čisti, može vizualizirati mjesta na kojima je primijenjeno dezinfekcijsko sredstvo i mjesta koja su propustili (Mustapha et al 2018). Vodikov peroksid je pokazao vrlo učinkovitim u dekontaminaciji bolničkih prostora. Uređaj koji ispušta vodikov peroksid tijekom tri sata svojeg rada dopire do svih površina, i onih teže dostupnih, uništavajući i reducirajući broj mikroorganizama (Passaretti et al 2013). Tijekom aktivne faze dekontaminacije aparat ispušta maglicu koja se sastoji od 5 do 6 % vodikova peroksida ( $H_2O_2$ ), 50 ppm srebra (Ag) i 95 % deionizirane vode. Vodikov peroksid ima oksidirajuće svojstvo koje uništava mikroorganizme putem hidrosil slobodnih radikala, a kationi srebra (Ag) inaktiviraju mikroorganizme putem inhibicije sinteze proteina (ASP Johnson & Johnson company 2010). Nakon dezinfekcije je prostor siguran za ulazak novog bolesnika.

# Racionalno propisivanje antibiotika

Antibiotska rezistencija globalni je javnozdravstveni problem. U usporedbi s infekcijama uzrokovanim konvencionalnim bakterijama, one uzrokovane multirezistentnim bakterijama pokazuju višu stopu smrtnosti i produljenje bolničkog liječenja. Taj problem najviše dolazi do izražaja u jedinicama intenzivne njege i na kirurškim odjelima gdje su pacijenti izrazito podložni infekcijama i upotreba antibiotika širokog spektra djelovanja je najveća. Kao posljedicu toga imamo visoke troškove u zdravstvu zbog posezanja za skupljim lijekovima, produljenog bolničkog liječenja i troškova povezanih s pojačanim preventivnim mjerama. Svega nekoliko desetljeća nakon široke upotrebe antibiotika našli smo se u situaciji u kojoj nemamo učinkovite lijekove za neke pacijente s bakterijskim infekcijama. Da je riječ uistinu o velikom javnozdravstvenom problemu dokazuje i podatak koji kaže da sepsa ubija više ljudi nego infarkt miokarda, rak dojke, kolona i pluća zajedno (Davey et al 2013). Više od 70% bakterija rezistentno je na najmanje jedan antibiotik. Istraživanje u SAD-u (Watkins, Bonomo 2016) pokazalo je da je u 2015. godini 60% ljudi imalo bakterijsku infekciju otpornu na postojeće lijekove. U Europskoj uniji više od 25 000 pacijenata godišnje umire od infekcija uzrokovanih s 5 tipova rezistentnih bakterija. Takve infekcije uzrokuju povećane troškove u zdravstvu i gubitke od otprilike 1,5 milijardi eura godišnje (Hogberg et al 2010).

Antimikrobni lijekovi koriste se za profilaksu, preemtivno ili za liječenje infektivne bolesti. Svrha je profilaktičke primjene antibiotika sprečavanje nastanka infekcije. Pretjerana i neracionalna primjena antibiotika dovela je do porasta prevalencije mikroorganizama rezistentnih na velik broj tih lijekova, pa otuda nagađanja da se približavamo kraju antibiotske ere. Racionalan režim doziranja antimikrobnih lijekova temelji se na pretpostavci da postoji ciljna koncentracija kojom se postiže željeni terapijski učinak (Katzung et al 2011). Pri donošenju odluke koji antibiotik propisati, valja razmotriti čimbenike u vezi s bolesti, uzročnika i bolesnika te značajke lijeka koji planiramo primijeniti. Jedan od preduvjeta odgovarajuće antimikrobne terapije je odabir lijeka (antibiotika) prema osjetljivosti uzročnika infekcije. Zbog toga je važno znati ili barem pretpostaviti vjerojatnu etiologiju bolesti.

Od inicijalne, empirijske terapije očekujemo da s vjerojatnošću većom od 90 % djeluje na mogućeg uzročnika. To osobito dolazi do izražaja u liječenju bolničkih infekcija. Zbog toga se u početku primjenjuju antibiotici širokoga spektra, koji se nakon prispjeća mikrobioloških nalaza zamjenjuju lijekovima užega spektra djelovanja. To je osnova deeskalacijskoga pristupa, kojim se osigurava raniji početak odgovarajuće antimikrobne terapije uz bolji ishod liječenja (Zhang, Singh 2015). Rezultati većine studija pokazuju da greške u inicijalnom liječenju teških infekcija pridonose povećanju smrtnosti kritično oboljelih. Neodgovarajuće antimikrobno liječenje obično se definira kao nedostatak lijeka djelotvornog protiv određenog uzročnika ili kao primjena lijeka (antibiotika) na koji je uzročnik infekcije rezistentan. Deeskalacijskom strategijom pokušava se poboljšati inicijalna empirijska antimikrobna terapija uz izbjegavanje i smanjenje pojavnosti bakterijske rezistencije (Kollef 2001). Budući da troškovi antimikrobnog liječenja znatno opterećuju proračun zdravstvenih ustanova, pri propisivanju antibiotika valjalo bi postupati u skladu s načelima racionalne farmakoterapije (Jukić et al 2008). Zbog toga je prijeko potrebno da propisivanje antibiotika bude pod nadzorom. Svrha je nadzora propisivanja i potrošnje antibiotika poboljšanje kakvoće antimikrobne terapije, smanjenje pojavnosti bakterijske rezistencije i troškova liječenja (De Waele et al 2016). Cijena također ima važnu ulogu pri izboru antimikrobnih lijekova. Preporučljivo je odabrati jeftiniji antibiotik dobrog terapijskog učinka, odnosno sredstvo kojim se može ostvariti jednak terapijski učinak uz nižu cijenu (Jukić et al 2008).

Neracionalna antimikrobna terapija češće je neuspješna i štetna jer nepotrebno senzibilizira bolesnike prema antibioticima, pridonosi selekciji rezistentnih uzročnika i stvara opće nepovjerenje prema tim lijekovima. U bolničkom je okruženju neopravdana potrošnja antibiotika najčešće vezana uz kiruršku profilaksu, koja se nerijetko provodi lijekovima neprimjerenim za tu indikaciju i traje dulje od jednog dana. Zbog toga, edukacija liječnika mora biti usmjerena na ispravno tumačenje rezultata mikrobioloških i drugih laboratorijskih pretraga te na postavljanje opravdanih indikacija za primjenu antibiotika (Tambić Andrašević 2007).

Povjerenstvo za lijekove ima ključnu ulogu u promicanju racionalnog propisivanja antibiotika. Cilj njihovog sastajanja i djelovanja je da se izrade smjernice za antimikrobne lijekove utemeljena na lokalnoj rezistenciji bakterija, da se pošalju na šire konzultacije kliničkom osoblju kako bi se osiguralo njihovo prihvaćanje te redovito revidiranje smjernica. Provođenje tjednih antibiotskih vizita na odjelima u kojima su uključeni mikrobiolog, farmakolog te kliničar s odjela su izrazito korisne i preporučljive. Tijekom tih vizita treba provjeriti je li bolesnik zaista treba antibiotik, je li razlog za propisivanje dokumentiran u medicinskim bilješkama i podržavaju li ga kliničke te druge relevantne informacije. Također, bitno je provjeriti jesu li uzeti odgovarajući uzorci za mikrobiološku obradu prije početka antibiotske terapije te ako su mikrobiološki nalazi dostupni, je li antibiotik širokog spektra djelovanja zamijenjen antibiotikom užeg spektra. Potrebno je i provjeriti jesu li doza, učestalost i put primjene prikladni, kao i je li propisivanje u skladu s lokalnim antibiotskim smjernicama i postoji li dokumentacija o alergiji na antibiotike (Kalenić et al 2015). Godine 1999. započeo je europski projekt praćenja rezistencije na antibiotike *EARSS* unutar ECDC. Podaci za potrošnju antibiotika na nacionalnoj razini prikupljaju se preko TESSy čija je članica i Republika Hrvatska. U Hrvatskoj je 2006. godine Ministarstvo zdravstva u skladu s preporukama Vijeća Europske unije osnovalo Interdisciplinarnu sekciju za kontrolu rezistencije na antibiotike. ISKRA izdaje smjernice za zdravstvene djelatnike vezane uz racionalnu primjenu antibiotika te organizira javne kampanje koje su usmjerene prema građanima u cilju povećanja svjesnosti o pravilnoj primjeni antibiotika (Kosalec 2015). Podatci su pokazali da se u europskim zemljama prati porast multirezistencije gram negativnih bakterija na karbapeneme, što ostavlja ograničene terapijske mogućnosti zadnje linije obrane, poput primjene toksičnog polimiksinskog antibiotika kolistina, no također je važno spomenuti da je u europskim zemljama registriran velik broj izolata rezistentnih na kolistin, što je važno upozorenje da su mogućnosti optimalnog infektivnog liječenja već sada značajno ograničavajuće. Iz izvješća AMZH o otpornosti bakterija na antibiotike iz 2017. godine, vidimo da je broj *Klebsiella* spp rezistentnih na karbapeneme po prvi put u 2014. godini dosegao razinu vidljivu kao postotak rezistencije na imipenem i meropenem te su se te stope zadržale i u 2017. godini, odnosno 1% rezistentnih i 1 % intermedijarnih izolata. *Klebsiella pneumoniae* je prirodno rezistentna na ampicilin, no rezistencija na ostale beta-laktame je stečena uslijed dugotrajnog izlaganja antibioticima.

Ozbiljna posljedica i globalni problem neracionalne primjene antibiotika osim porasta sojeva rezistentnih na antibiotike, osobito multirezistentnih, toksičnost je antibiotika na ljudski organizam. U europskim zemljama prevalencija antibiotske monoterapije iznosi 70,9%, a u Hrvatskoj gotovo za polovicu manje, 32 %. Najveći potrošači antibiotika su jedinice intenzivnog liječenja sa 48% (ECDC 2013). U 2016. godini u Republici Hrvatskoj na prvome mjestu u bolničkoj potrošnji antibiotika su beta-laktamski penicilini, slijede cefalosporini, kinoloni, makrolidi i linkozamidi, aminoglikozidi (Payerl Pal M et al 2016). Prema statističkom prikazu potrošnje lijekova u Republici Hrvatskoj, u 2017. godini antibiotici su se s 24,14 DDD/TSD nalazili na 14. mjestu po potrošnji među svim terapijskim skupinama, dok su sa 253 milijuna kuna bili na 6. mjestu po ukupnoj financijskoj potrošnji (gotovo isti redoslijed imali su i u 2015., 2014. i u 2013. godini). Po potrošnji antibakterijskih lijekova nalazimo se u sredini ljestvice između svih članica EU, s tim da postoje razvijene zemlje čija je potrošnja manja od potrošnje u Hrvatskoj, kao i razvijene zemlje čija je potrošnja veća od potrošnje u Hrvatskoj.

Problemi povezani s povećanom rezistencijom antibiotika nalažu potrebu praćenja korištenja antibakterijskih lijekova tijekom vremena. Uvođenje Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima omogućuje ne samo razboritu primjenu i propisivanje antimikrobnih lijekova, nego i kontrolu potrošnje antimikrobnih lijekova, realnu mikrobiološku distribuciju i dinamiku kretanja patogena unutar zdravstvene ustanove. Posljedica je smanjena potrošnja antimikrobnih lijekova i stopa antimikrobne rezistencije. Prednosti implementacije protokola praćenja antimikrobne terapije su smanjeni troškovi bolničkog liječenja, predikcija bolničkih patogena, pojačan nadzor nad bolničkim infekcijama (osobito onima uzrokovanim rezistentnim patogenima), praćenje nuspojava antimikrobnog liječenja, monitoriranje kvalitete liječenja putem praćenja kliničkih i mikrobioloških ishoda te indikatora kvalitete antimikrobnog liječenja.

## Zaključak

Bolničke infekcije vrlo su često izazvane multiplerezistentnim bolničkim mikroorganizmima. Do utvrđivanja uzročnika infekcije liječenje je empirijsko i uključuje primjenu lijekova širokoga antimikrobnog spektra za koje se očekuje da su djelotvorni protiv mogućih rezistentnih mikroorganizama iz okoliša. Poznato je da svi ti lijekovi mogu potaknuti razvoj bakterijske rezistencije, a stupanj otpornosti razmjernan je vremenu izloženosti antibioticima uz visok rizik prijenosa uzročnika infekcije s bolesnika na bolesnika. Neopravdana i dugotrajna primjena antibiotika važan je čimbenik u nastanku bakterijske rezistencije, pojavi rekurentnih infekcija, povećanju troškova i nepovoljnom ishodu liječenja. Širenje enterobakterija rezistentnih na karbapeneme u Hrvatskoj još nije uzelo maha, no njihova prisutnost je sve veća. No, od iznimne je važnosti pravovremeno detektirati svaki izolat *K. pneumoniae* koji proizvodi KPC, s obzirom da su ovi izolati u drugim zemljama pokazali veliki epidemijski potencijal. U Hrvatskoj su jedino KPC izolati pokazali interhumani prijenos, dok su se izolati s drugim karbapenemazama javljali sporadično. Iako za sada sojevi enterobakterija koji proizvode druge karbapenemaze ne pokazuju u Hrvatskoj sklonost izazivanju epidemija, očito je da njihov broj raste i da se geni za proizvodnju karbapenemaza uspješno šire među različitim bakterijskim vrstama. Karbapenemi predstavljaju antibiotike koji su zadnja linija liječenja, potrebno je posvetiti pažnju ovom problemu te s oprezom postupiti kod sumnje na produkciju karbapenemaza kako bi se ona i potvrdila te kako bi se na vrijeme pomoglo bolesniku s infekcijom uzrokovanom bakterijom koja proizvodi karbapenemaze. Budući da je razvoj antibiotika kojima bi se liječile infekcije uzrokovane karbapenemazama producirajućim sojevima ograničen, rana detekcija i sprečavanje širenja infekcija kroz pravodobno poduzimanje mjera kontrole infekcija bolja je opcija nego liječenje. Borbu protiv širenja infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi treba shvatiti kao zajednički način rada i razmišljanja svih sudionika pružatelja zdravstvenih usluga za dobrobit bolesnika.

Zajedničkim djelovanjem dvaju povjerenstava unutar Ministarstva zdravlja – ISKRA i Povjerenstva za prevenciju i kontrolu bolničkih infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi, 2012. godine donesen je nacionalni Naputak za kontrolu širenja KPC sojeva. U Naputku se, između ostalog, ističe da su osnovne mjere sprečavanja širenja KPC sojeva u bolnici - higijena ruku, nošenje zaštitnih pregača i rukavica za osoblje u neposrednom kontaktu s bolesnikom, kohortiranje osoblja koje brine o tim bolesnicima te smještaj bolesnika u zasebnoj sobi sa zasebnim sanitarnim čvorom ili kohortiranje. Iako bolesnici budu smješteni u izolacijske prostore, oni moraju dobiti svu propisanu medicinsku i sestrinsku skrb koja se mora obavljati maksimalno korektno i savjesno. Važno je osvijestiti među svim zdravstvenim djelatnicima da je higijena ruku najjeftinija i najjednostavnija mjera sprečavanja širenja infekcija. Posebnu važnost također treba usmjeriti i prema održavanju bolničkih prostora čistim i urednima jer je jasno da je okolina u zdravstvenim ustanovama stalno kontaminirana mikroorganizmima inficiranih i koloniziranih bolesnika, osoblja i posjetitelja. I naposljetku, da bi bili uspješni u sprečavanju nastanka, ranom otkrivanju, liječenju i sprečavanju širenja bolničkih infekcija bitna je suradnja cijeloga tima, od odjelnih liječnika, medicinskih sestara i tehničara, mikrobiološke službe, tima za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija te same uprave zdravstvene ustanove.



# Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Ani Budimir na potpori, pomoći, savjetima i usmjeravanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji koji su mi bili podrška te su sa mnom dijeliti sve teške i lijepe trenutke.

# Literatura

1. ASP *Glosair<sup>TM</sup>400 cartridge*, Johnson&Johnson, Inc. 2010. <https://www.behance.net/gallery/7182125/ASP-Gloser-400-User-Manual> - Accessed 20 May 2019
2. Bedenić B, Sardelić S, Vranić-Ladavac M, Barišić N, Ladavac R (2014) Karbapenemaze gram-negativnih bakterija, *Liječ Vjesn*,136:94-103
3. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S (2006) *Infektologija*.1.izd. Zagreb: Profil, 31-95
4. Carbonne A, Thiolet JM, Fournier S, Fortineau N, Kassis-Chikhani N, Boytchev I, Aggoune M, Segulier JC, Senechal H, Tavolacci MP, Coignard B, Astagneau P, Jarlier V (2010) Control of a multi-hospital outbreak of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* type 2 in France, September to October 2009. *Euro Surveill* 15:pii.19734.
5. Carling PC, Parry MM, Rupp ME, Po JL, Dick B, Von Beheren S; Healthcare Environmental Hygiene Study Group (2008) Improving cleaning of the environment surrounding patients in 36 acute care hospitals, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 11:1035-41
6. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK et al (2013) Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital acquired infection, *N Engl J Med* 7;368(6):533-42
7. Cuzon G, Ouanich J, Gondret R, Naas T, Nordmann P (2011), Outbreak of OXA-48-positive carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France. *Antimicrob Agents Chemother*; 55:2420–3.
8. Damani N (2015) *Priručnik o prevenciji i kontroli infekcija*, Zagreb, Medicinska naklada
9. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M. (2013) Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*, 30(4), 5
10. Draganić P, Škribulja M, Oštarčević S, (2018) *Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2013.- 2017.*,Zagreb, HALMED
11. De Waele JJ, Schouten J, Dimopoulos G. (2016) Understanding antibiotic stewardship for the critically ill. *Intensive Care Med*.42:2063-2065.

12. European Centre for Disease Prevention and Control (2013) Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm
13. Hogberg LD, Hedding A, Cars O. (2010) The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. *Trends Pharmacol Sci*, 31(11), 509-515
14. Huslage K, Rutala WA, Sickbert-Bennett E, Weber DJ (2010) A quantitative approach to defining „high-touch“ surfaces in hospitals, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 8:850-3
15. Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić – Kogler V, Perić M, Žunić J, (2008) *Intenzivna medicina Zagreb: Medicinska naklada*, 767 –777
16. Kalenić S i sur (2013) *Medicinska mikrobiologija*, Zagreb; Medicinska naklada
17. Kalenić S, Budimir A, Bošnjak Z, Aćketa L, Belina D, Benko i sur (2011) Smjernice za higijenu ruku u zdravstvenim ustanovama. *Liječ Vjesnik*;133:155-70
18. Kang J, O'Donnell JM, Colaianni B, Bircher N, Ren D, Smith KJ (2017) Use of personal protective equipment among health care personnel: Results of clinical observations and simulations, *AJIC* 1;45:17-23
19. Katzung G, Masters SB, Trevor AJ. (2011) *Temeljna i klinička farmakologija*. 11.izd. Zagreb: Medicinska naklada
20. Klymenko I, Kampf G. (2015) Systemic mistakes in hand hygiene practice in Ukraine: detection, consequences and ways of elimination. *GMS Hyg Infect Control*;10:ISSN 2196- 5226
21. Kollef MH. (2001) Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Critical care*;5:189-195.
22. Kosalec I. (2015) Dobrodošli u nadolazeće treće doba antimikrobne terapije. *Infektol glasnik*, 35(4), 105-116
23. Kramer A, Schwebke I, Kampf G (2006) How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review, *BMC Infect Diseases* 6:130
24. Lowe C, Willey B, O'Shaughnessy A et al (2012) Outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase- producing *Klebsiella oxytoca* infections associated with contaminated handwashing sinks, *Emerg Infect Dis*; 8:1242-7
25. Ma MS, Wang DH, Sun XJ, Li ZH, Wang C (2014) Risk factors for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* colonization in neonates. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 16:970-4

26. Mathers A, Cox H, Kitchel B, Bonatti H, Brassinga A, Carroll J et al (2011) Molecular dissection of an outbreak of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae reveals inter genus KPC carbapenemase transmission through a promiscuous plasmid. *mBio*; 2:204–11
27. Mazzariol A, Bosnjak Z, Ballarini P, Budimir A, Bedenic B, Kalenic S et al (2012) NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae*, Croatia. *Emerg Infect Dis*;18:532–4
28. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi (2011) Pravilnik o akreditacijskim standardima za bolničke zdravstvene ustanove, NN 31/2011 - [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011\\_03\\_31\\_704.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_03_31_704.html) - accessed 20 May 2019
29. Miriagou V, Tzelepi E, Gianneli D, Tzouveleki L (2003), *Escherichia coli* with a selftransferable, multiresistant plasmid coding for metallo- $\beta$ -lactamase VIM-1. *Antimicrob Agents Chemother*; 47:395–7.
30. Megeus V, Nilsson K, Karlsson J, Eriksson BI, Andersson AE (2015) Hand hygiene and aseptic techniques during routine anesthetic care – observations in the operating room. *Antimicrob Resist Infect Control*;4:5:2-8
31. Mustapha A, Cadnum JL, Alhmidi H, Donskey CJ (2018) Evaluation of novel chemical additive that colorizes chlorine-based disinfectants to improve visualization of surface coverage, *AJIC* 46:119-21
32. Nordmann P, Mariotte S, Naas T, Labia R, Nicolas M. (1993) Biochemical properties of a carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*; 37:939–46
33. Nordmann P, Naas T, Poirel L (2011) Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*; 17:1791–8.
34. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernandez-Romero S, Hernandez-Molina J, Perez-Vazquez M et al (2013), Carbapenemase producing Enterobacteriaceae in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*; 57:6344–7
35. Payerl Pal M, Tambić Andrašević A (2016) Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016.g, Zagreb, AMZH, 92-113
36. Passaretti CL, Otter JA, Reich NG, et al (2013) An evaluation of environmental decontamination with hydrogen peroxide vapor for reducing the risk of patient acquisition of multi- drug-resistant organisms. *Clin Infect Dis*; 56(1): 27–35
37. Pearson A (2009) Historical and changing epidemiology of healthcare – associated infections, *J Hosp Infect*, Dec;73(4):296-304

38. Perry J, Naqvi S, Mirza I, Alizai S, Hussain A, Ghirardi S et al (2011) Prevalence of faecal carriage of Enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. *J Antimicrob Chemother*; 66:2288–94
39. Poirel L, Potron A, Nordmann P (2012) OXA-48-like carbapenemase: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*; 67:1597–606
40. Poirel L, Le Thomas I, Naas T, Karim A, Nordmann P (2000) Bio-chemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*; 44:622–32
41. Provincial Infectious Diseases Advisory Committee (2018) Best Practices for Environmental Cleaning for Prevention and Control of Infections in all Health Care Settings, 3rd Edition, <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/bp-environmental-cleaning.pdf?la=en&hash=5F4D7BA49EBFD8D95CFD3C2CD47D8199F0F3635D> – Accessed 18 May 2019
42. Queenan A, Bush K (2007) Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Rev*; 20:440–58
43. Rock C, Thom KA, Masnick M, Johnson JK, Harris AD, Morgan DJ (2014) Frequency of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) and non-KPC-producing *Klebsiella* contamination of Healthcare workers and the environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35:426-429
44. Rosenberger LH1, Hranjec T, Politano AD, Swenson BR, Metzger R, Bonatti H, Sawyer RG (2011) Effective cohorting and "superisolation" in a single intensive care unit in response to an outbreak of diverse multi-drug-resistant organisms. *Surg Infect (Larchmt)* 12:345-350
45. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L (2006) Management of Multidrug- Resistant Organisms In Healthcare Settings, CDC
46. Souli M, Galani I, Giamarellou H. (2008) Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill*; 13(47):19045
47. Tacconelli E, Cataldo M.A, Dancer S.J, Angelis G.De, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodriguez-Bano J, Singh N, Venditti M, Yokoe D.S, Cookson B (2014) ESCMID guidelines for the management of the

- infeccion control measures to reduce transmission of multdrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients, ESCMID 20:1:1-55
48. Tambić Andrašević A. (2007) Otpornost bakterija na antibiotike – vodeći problem u 21. stoljeću. *Medicina*;43:7-14
49. Tambić Andrašević A, Tambić T et al (2017) Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2017.g. Zagreb, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske  
<http://iskra.bfm.hr/upload/REZISTENCJE%20KNJIGA%20za%20WEB%202017.pdf>. Accessed 23 Feb 2019
50. Tomas Me, Kundrapu S, Thota P, Sunkesula Vc et al (2015) Contamination of Health Care Personnel During Removal of Personal Protective Equipment, *JAMA*;175(12):1904-10
51. Watkins RR, Bonomo RA. (2016) Antibiotic Resistance: Challenges and Opportunities. *Infect Dis Clin North Am*, 30-2, 314.
52. World Health Organization, WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care, First Global Patient Safety Challenge, Clean Care is Safer Care (2009)  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf)  
Accessed 28 Feb 2019
53. Yigit H, Queenan A, Anderson G, Domenech-Sanchez A, Biddle J, Steward C et al (2001) Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*; 45:1151–61
54. Yong D, Toleman M, Giske C, Cho H, Sundman K, Lee K et al (2009) Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*; 53:5046–54
55. Zhang YZ, Singh S. (2015) Antibiotic stewardship programmes in intensive care units: Why, how, and where are they leading us. *World J Crit Care Med* 4(1):13-28

# Životopis

<b>Osobne informacije</b>	
Ime i prezime	Josipa Kostelac
Adresa stanovanja	Rudolfa Kolaka 8, 10040 Zagreb
Datum rođenja	26.8.1988.
E-mail	josipa.vukalovic@gmail.com

<b>Radno iskustvo</b>	
10/2014 – danas	Prvostupnica sestrinstva – Voditelj smjene <i>Klinički bolnički centar Zagreb – Klinika za unutarnje bolesti – Zavod za intenzivnu medicinu</i>
05/2012 – 09/2014	Prvostupnica sestrinstva (bacc. med. techn.) <i>Klinički bolnički centar Zagreb – Klinika za unutarnje bolesti – Zavod za intenzivnu medicinu</i>
01/02/2011– 06/03/2012	Pripravnički staž na mjestu bacc. med. techn. <i>Klinički bolnički centar Zagreb – Klinika za unutarnje bolesti – Zavod za intenzivnu medicinu</i>

<b>Obrazovanje i osposobljavanje</b>	
2017. – danas	Magistra sestrinstva <i>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Diplomski studij sestrinstva, Zagreb, Hrvatska</i>
15.3.2012.	Položen stručni ispit za Stručnu prvostupnicu sestrinstva (baccalaurea) <i>Hrvatska komora medicinskih sestara</i>
2007.-2010.	Stručna prvostupnica sestrinstva <i>Zdravstveno Veleučilište Zagreb, Hrvatska</i>
2003.-2007.	Medicinska sestra <i>Srednja medicinska škola Varaždin, Hrvatska</i>
1995.-2003.	Osnovna škola Novi Marof

<b>Studije</b>	
2017.-2018.	<i>Studija : A prospective, randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study to assess the safety and efficacy of intravenous ceftolozane/tazobactam compared with Meropenem in adult patients with ventilated nosocomial pneumonia (ASPECT)</i>  Uloga: Lead Pharmacist

2015.-2017.	<i>Studija : A Phase 3 Randomized Double- Blind Study Comparing TR 701 FA and Linezolid in Ventilated Gram – positive Nosocomial Pneumonia</i>  Uloga: Lead Pharmacist
-------------	--

<b>Konferencije</b>	
2018.	23. Stručni skup medicinskih sestara i tehničara intenzivne skrbi s međunarodnim sudjelovanjem, Brijuni  Aktivno sudjelovanje - predavač
2017.	22. Stručni skup medicinskih sestara i tehničara intenzivne skrbi s međunarodnim sudjelovanjem, Brijuni  Aktivno sudjelovanje - predavač
2016.	21. Stručni skup medicinskih sestara i tehničara intenzivne skrbi s međunarodnim sudjelovanjem, Brijuni  Aktivno sudjelovanje - predavač
2016.	9. Međunarodni kongres Hrvatskog društva medicinskih sestara anestezije, reanimacije, intenzivne skrbi i transfuzije, Šibenik  Aktivno sudjelovanje - predavač
2015.	20. Stručni skup medicinskih sestara i tehničara intenzivne skrbi s međunarodnim sudjelovanjem, Brijuni  Aktivno sudjelovanje - predavač
2014.	19. Stručni skup medicinskih sestara i tehničara intenzivne skrbi s međunarodnim sudjelovanjem, Brijuni  Aktivno sudjelovanje - predavač

<b>Radovi</b>	
2018.	Naša iskustva u radu s bolesnicima na neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji s prikazom slučaja
2017.	Infekcije koje „napadaju“ JIL
2016.	Medicinska sestra kao „kotačić“ reanimacije
2016.	Važnost primjene ultrazvuka u Jedinici intenzivne skrbi
2015.	Health care in GVHD – Shock 06/2015 No1
2015.	Zdravstvena njega bolesnika kod Graft Versus host disease
2014.	Imunokompromitirani bolesnici u Jedinici intenzivnog liječenja- prevencija širenja rezistentnih sojeva mikroorganizama