

U POVODU IZOLACIJE VANKOMICIN-REZISTENTNOG ENTEROKOKA U SLAVONSKOM BRODU

ON THE OCCASION OF THE ISOLATION OF VANCOMYCIN-RESISTENT *ENTEROCOCCUS* IN SLAVONSKI BROD

Poštovani gospodine uredniče,

U prosincu 2005. izoliran je *Enterococcus faecium* visoko rezistentan na vankomicin (VRE) iz uzorka urina dobivena srednjim mlazom, u 66-godišnje bolesnice s dugogodišnjim poliartritisom.

Od 2002. godine bolesnica se liječi zbog poliartritisa te je više puta hospitalizirana na Internom odjelu Opće bolnice Požega, gdje je uz već postojeću dijagnozu krajem 2002. godine postavljena i dijagnoza: Polyarthrititis subcuta, Leukopenia laevis i Nephrolitiasis lat. dex.

Iste godine, uz terapiju s NSAR, a zbog pogoršanja simptoma, uvode se kortikosteroid (Medrol) i sulfasalazin te navedenu terapiju prima iduće 3 godine s povremenim višemjesečnim pauzama u kortikosteroidnoj terapiji. Tijekom redovitih kontrola i povremenih hospitalizacija na Internom odjelu OB Požega višekratno prima antimikrobnu terapiju zbog uroinfekcija uzrokovanih s *E. coli* (prema antibiogramu).

Krajem 2005. godine zbog ponovne egzacerbacije osnovne bolesti (Arthritis reactiva) primljena je na Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Opće bolnice »Dr. Josip Benčević« u Slavonskom Brodu. Zbog patološkog nalaza urina (L++) napravljena je urinokultura na agaru (Chromogenic Urine Agar II-Biolife) te je izolirana uropatogena *E. coli* O1, u signifikantnom broju (10^5 CFU/ml), a isti izolat dobiven je iz cervikalnog obriska te se započela terapija doksiciklinom 2x100 mg per os, da bi se nakon 4 dana, prema preporuci infektologa, terapija zamijenila gentamicinom 240 mg/im./dan/4 dana(!). Iz kontrolnog urina, uz blagu leukocituriju (<5 L p.v.p.), izoliran je *Enterococcus faecium* u signifikantnom broju ($>10^6$ CFU/ml) rezistentan na vankomicin (minimalna inhibitorna koncentracija – MIK >256 mg/L E-testom), teikoplanin (MIK >32 mg/L E-testom) i ampicilin, a osjetljiv na norfloksacin, ciprofloksacin, nitrofurantoin, tetraciklin i gentamicin (testiran diskom od 120 µg). S obzirom na to da je bolesnica otpuštena s odjela neposredno nakon završenoga mikrobiološkog dijagnostičkog postupka, mjere izolacije i dodatne mikrobiološke pretrage nisu provedene.

Soj enterokoka je u Kliničkom zavodu za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC-a Zagreb potvrđen kao *Enterococcus faecium* (vanA fenotip), rezistentan na vankomicin (MIK >256 mg/L) i teikoplanin (MIK >32 mg/L). MIK je rađen mikrodilucijom u bujonu prema NCCLS standardu.¹

Komentar

Enterokoki su manje virulentni patogeni, dio su fiziološke flore crijeva u kralježnjaka te danas razlikujemo 14 vrsta enterokoka unutar roda *Enterococcus*. Infekcije u ljudi, u 95% slučajeva, izazivaju *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*. Najčešće su to infekcije urinarnog trakta, ali često sudjeluju i u miješanim abdominalnim infekcijama uz formiranje apscesa tijekom peritonitisa.² Iako je patogen manjeg značenja, pojedini sojevi, zahvaljujući genskim karakteristikama, lako se prilagođavaju bolničkoj okolišu te izazivaju epidemije ili se endemski nasele na pojedinim odje-

lima, a među bolničkom populacijom se uglavnom šire putem ruku zdravstvenih radnika.³ Vrlo lako koloniziraju dugo ležeće i/ili teške, na bilo koji način imunokompromitirane bolesnike te uzrokuju infekcije poput teških oblika endokarditisa, bakteriemije, infekcije kostiju i rjeđe meningitis.² Oportunističko ponašanje enterokoka upotpunjeno je njihovom ekstremnom sposobnošću prilagodbe nepovoljnim uvjetima u okolišu i preživljavanju pri isušivanju, temperaturama do 65°C, a u određenom stupnju pokazuju toleranciju na dezinficijense.³

Prirodno su rezistentni na pojedine antibiotike (klindamicin, Kloksacilin, cefalosporini), umjereno osjetljivi prema aminoglikozidima te posjeduju sposobnost tolerancije prema penicilinu, ampicilinu i glikopeptidima. Ni jedan antibiotik ne djeluje baktericidno na enterokoke zbog njihova prirodnog nedostatka autolizina te se kod teških infekcija obvezatno terapijski kombiniraju β-laktamski antibiotici penicilinskog tipa (ampicilin) s aminoglikozidima radi postizanja baktericidnog djelovanja.^{2,4} Enterokoki su prvi red od gram-pozitivnih bakterija stekli rezistenciju na glikopeptidne antibiotike, a prvi klinički izolati enterokoka rezistentnih na vankomicin prikazani su 1988. godine i od tada im je incidencija u stalnom porastu.^{3,5,6} VRE nisu općenito virulentniji od osjetljivih sojeva, ali su zbog otpornosti teže dostupni terapiji.

U europskim zemljama infekcije s VRE nisu tako česte kao u SAD-u zbog znatno manje potrošnje vankomicina, a među invazivnim izolatima *Enterococcus faecium*, najveći omjer vankomicin-rezistentnog *Enterococcus faecium* među europskim zemljama imaju Portugal, Italija, Grčka i Irska.⁷ Prvi izolat VRE u Hrvatskoj identificiran je 1997. godine u bolesnika Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb.⁸ Izvan KBC-a Zagreb, VRE je prvi put otkriven u Županijskoj bolnici u Zadru, 2002. godine (osobno priopćenje) te u Županijskoj bolnici u Šibeniku, 2003. godine.¹⁰

U Hrvatskoj je 2001. godine udio vankomicin-rezistentnog *Enterococcus faecium* u ukupnom broju invazivnih izolata enterokoka (izolati iz krvi i likvora), iznosio 3%, 2002. godine 4%, a 2003. godine 6%, dok se postotak invazivnih izolata *Enterococcus faecalis* kreće ispod 1%.⁷

Rizik od infekcije i kolonizacije VRE sojevima veći je kod dugotrajno hospitaliziranih bolesnika, bolesnika u JIL-u, imunosuprimiranih (hematološki i onkološki bolesnici), bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji, bolesnika koji ponavljano primaju vankomicin, bolesnika na terapiji cefalosporinima treće generacije koji postižu visoke koncentracije u probavnom traktu, a ne djeluju na enterokoke te antibiotika koji djeluju na anaerobne bakterije čija eradikacija ostavlja slobodan prostor za kolonizaciju VRE.^{11,12} Mjere kontrole obuhvaćaju utvrđivanje rizičnih činitelja za bolesnike i rizičnih činitelja za ustanovu.

Mjere za sprečavanje širenja VRE s osobe na osobu uključuju praćenje kolonizacije, identifikaciju koloniziranih i inficiranih bolesnika, kontaktnu izolaciju i kohortiranje, striktnu uporabu rukavica i pregača kod svih koji dolaze u kontakt s bolesnikom, masku kod bolesnika s kolonizacijom respiratornog trakta s VRE, završnu dezinfekciju sobe na-

kon otpusta bolesnika i ograničavanje uporabe vankomicina u bolnici.^{11,13} Ove mjere mogu uspješno eliminirati VRE iz bolnice ako se radi o jednom ili predominantno klonu VRE.

U sredinama u kojima su prisutni poliklonalni izolati VRE efikasnost navedenih mjera ograničena je i sugerira selekcioniranje sojeva uzrokovano raznim antibioticima ili drugim navedenim činiteljima, a ne samo pretjeranom uporabom vankomicina.^{12,14}

U bolnicama s endemskom prisutnošću VRE, osim već navedenih mjera, nužno je rabiti jednokratnu opremu kad god je moguće te imati instrumente za svakog pojedinog bolesnika (stetoskop, tlakomjer, rektalni toplomjer).¹³

Preporuke

Europski podaci o kolonizaciji VRE sojevima upućuju na značajnu kolonizaciju zdravih u općoj populaciji,¹⁵ dok u Hrvatskoj ne postoje podaci ni o kolonizaciji bolesnika na rizičnim odjelima, budući da se pretraživanje stolica od 1998. do prosinca 2005. povremeno radi samo u Zavodu za hematologiju Interne klinike KBC-a Zagreb.⁹

Pojave VRE sojeva u južnim, centralnim, a sada i istočnim županijama Hrvatske, upućuju na vjerojatnu veću prisutnost takvih sojeva unutar bolničke populacije (i opće populacije!) u Hrvatskoj.

Sklonost enterokoka za stjecanje novih obilježja (visoka rezistencija na gentamicin, vankomicin i linezolid), uz već postojeću intrinzičku rezistenciju na mnoge antibiotike omogućuju im preživljavanje u nepovoljnim uvjetima. Njihova sposobnost transfera plazmida, nosioca gena rezistencije, na druge gram-pozitivne vrste (stafilokoki, streptokoki), svrstava enterokoke među najproblematičnije mikroorganizme postantibiotske ere.^{5,6,12} Budući da je najčešće mjesto kolonizacije debelo crijevo, uzorak stolice je najkorisniji uzorak za identifikaciju kliconoša, ali se u epidemiji uzimaju obrisci s više mjesta na tijelu (rektalni obrisci, perinealni obrisci, ulkusi i rane, urin kateteriziranih, mjesto kolonostome).¹³

Za detekciju VRE sojeva mogu se rabiti selektivne podloge poput VCNA (Vancomycin-Colistin-Nalidixic acid Agar),¹⁵ a za utvrđivanje rezistencije na glikopeptide kod probiranih ili sumnjivih sojeva (zona očitavanja u disk-difuziji <17 mm ili porast na vankomicinskom agaru), E-test, čija vrijednost kolerira MIK-u.¹

Probir rizičnih bolesnika i identifikacija koloniziranih preduvjet su za provođenje mjera za prevenciju širenja VRE

čime se smanjuju problemi i troškovi vezani uz produženu hospitalizaciju, dugotrajnije liječenje i povećani mortalitet.^{12,13}

Maja Tomić-Paradžik

Zavod za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije
Služba za mikrobiologiju i parazitologiju

Marino Hanih

Opća bolnica »Dr. Josip Benčević«, Slavonski Brod
Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu
i rehabilitaciju

LITERATURA

1. National committee for clinical laboratory standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. NCCLS approved standard M 100-S 14. Wayne, PA:NCCLS, 2004.
2. Facklam RR, Sahn DF. Enterococcus. U: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, ur. Manual of clinical microbiology, 7. izd. Washington: Amer Soc Microb; 1999, str. 308–14.
3. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. Science 1992;257:1050–5.
4. Ross GH, Wright DH, Rotschäfer JC, Ibrahim KH. Glycopeptide pharmacodynamics. U: Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG, ur. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. 1. izd. New York: Marcel Dekker Inc; 2002, str. 177–204.
5. Centers for disease control and prevention. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin – United States, 2002. Morb Mort Week Rep 2002;51:565–7.
6. Centers for disease control and prevention. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin – New York, 2004. Morb Mort Week Rep 2004;53(15):322–3.
7. <http://www.easr.rivm.nl>
8. Kalenić S, Plečko V, Tripković V, Jelić J, Dadić D, Boduen Z. Enterokoki rezistentni na vankomicin. Liječ Vjesn 1997;119:298.
9. Tripković V, Kalenić S, Plečko V i sur. Prevalencija vankomicin-rezistentnog enterokoka (VRE) u bolesnika Zavoda za hematologiju Interne klinike, KBC Zagreb. Knjiga sažetaka 6. hrvatskog kongresa kliničke mikrobiologije. Zagreb; 2002, str. 123.
10. Sušić E, Gverić-Krečak V. U povodu izolacije vankomicin-rezistentnog enterokoka u Šibeniku. Liječ Vjesn 2004;126:166–7.
11. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant Enterococci. Emerg Infect Dis 2001;7(2):183–7.
12. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE i sur. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of Staphylococcus aureus and Enterococcus. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;5:362–86.
13. Damiani NN. Sprečavanje infekcija uzrokovanih višestruko otpornim mikroorganizmima. U: Kalenić S, Horvatić J, ur. Priručnik o postupcima kontrole infekcija, 2. izdanje. Zagreb: Merkur A.B.D. i Referalni centar za bolničke infekcije Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske; 2004, str. 126–9.
14. Murray BE. Diversity among multidrug-resistant Enterococci. Emerg Infect Dis 1998;4(1):37–47.
15. Privitera G, Courvalin P, Porretta A i sur. Prevalence of gastrointestinal carriage of glycopeptide-resistant Enterococci in Europe. Clin Microbiol Infect 2002;8(Suppl 1):172.