

9. BANIČEVI DNEVI: OKUŽBE PRI STAROSTNIKIH

- 5 Breme infekcijskih bolezni pri starostnikih – *Maja Sočan*
- 11 Upad imunske zmožnosti pri starostniku – *Alojz Ihan*
- 17 S starostjo povezane spremembe v črevesni mikrobioti – *Maja Rupnik, Sabina Horvat, Aleksander Mahnič*
- 23 Cepljenje za bolj zdravo starost – *Breda Zakotnik, Marta Grgič Vitek*
- 31 Uporaba pnevmokoknega cepiva pri odraslih in starostnikih – *Metka Paragi, Verica Mioč, Tamara Kastrin, Alenka Kraigher, Tjaša Žohar Čretnik, Slovenska skupina za meningitise*
- 43 Obnavna starostnikov z okužbo nejasnega izvora, zdravljenih na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje – *Aleksandra Krznar, Maja Drolc, Federico Potočnik, Mitja Lenart, Matej Breznar, Irena Milotič*
- 55 Občutljivost bakterij za antibiotike pri starostnikih in drugih starostnih skupinah – *Mateja Pirš, Iztok Štrumbelj, Slavica Lorenčič – Robnik, Barbara Zdošek, Helena Ribič, Martina Kavčič, Ingrid Berce, Tatjana Harlander, Jerneja Fišer*
- 67 Problematika nadzornih kužnin in večkratno odpornih bakterij v očeh družinskega zdravnika – *Marija Petek Šter, Marko Kolšek*
- 75 So oskrbovanci domov za starejše občane pomemben vir vnosa večkratno odpornih bakterij v bolnišnico? Izkušnje Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana – *Tatjana Mrvič*
- 85 Povzročitelji in izvori sepse pri starostnikih – *Manica Müller - Premru, Bojana Beović, Veronika Kržan - Hergouth*
- 93 Povzročitelji invazivnih okužb pri starostnikih – *Andrej Rojnik, Daša Kavka, Tjaša Žohar Čretnik, Alenka Štorman, Barbara Zdošek*
- 103 Pljučnice pri starostniku – *Jerneja Videčnik Zorman*
- 111 Okužbe sečil pri starostnikih – *Mateja Logar, Veronika Kržan - Hergouth*
- 121 Doma pridobljena infekcijska driska pri starostnikih – *Tadeja Kotar, Mateja Pirš, Tjaša Cerar Kišek, Andrej Steyer, Mateja Poljšak Prijatelj, Barbara Šoba Šparl, Miha Skvarč, Vesna Cvitkovič Špič, Tatjana Lejko Zupanc*
- 131 Okužba s *Clostridium difficile* pri starostnikih – *Tatjana Lejko Zupanc, Mateja Pirš*
- 141 Izbruh črevesnih nalezljivih bolezni v domovih starejših občanov v Sloveniji – *Irena Grmek Košnik, Monika Ribnikar, Kristina Orožen, Irena Krotec, Mateja Blaško Markič, Tatjana Frelih*
- 149 Mikrobiološka obravnava kronične rane – *Maja Bombek Ihan, Vesna Breznik, Maja Rupnik*
- 157 Vročina kot pokazatelj sepse pri starostnikih, zdravljenih na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje – *Irena Milotič, Mitja Lenart, Matej Breznar, Maja Drolc, Federico Potočnik, Aleksandra Krznar*
- 165 Virus človeške imunske pomanjkljivosti in starostnik – *Tomaž Vovko, Gabriele Turel, Manja Maver, Janez Tomažič*
- 173 Obolevnost in umrljivost starostnikov zaradi virusov gripe A(H1N1)pdm in H3N2 v dveh zaporednih sezonah gripe 2015/16 in 2016/17 – *Božena Kotnik Kevorkijan, Petra Skok, Barbara Blažič, Darja Duh*
- 183 Okužbe in raba antibiotikov v socialnovarstvenih zavodih – *Bojana Beović, Dora Stepan, Lea Ušaj, Marija Petek Šter*
- 189 Značilnosti okužbe z različnimi tipi in podtipi virusa gripe v različnih starostnih skupinah – *Katarina Prosenč Trilar, Nataša Berginc, Maja Sočan*
- 197 Kakovost mikrobioloških vzorcev pri starostnikih in možnosti za izboljšave – *Helena Ribič, Urška Dermota*
- 207 Izbruh okužbe s človeškimi sapovirusi v domu starejših občanov v Mariboru – *Darja Duh, Zoran Simonovič, Nika Volmajer, Sanja Vuzem, Barbara Kovač Kovačič*
- 219 Invazivne listerijske okužbe – starostniki kot ranljiva skupina – *Marija Trkov, Manica Müller - Premru, Vinko Božanič, Slavica Lorenčič Robnik, Iztok Štrumbelj, Tatjana Harlander, Martina Kavčič, Eva Grilc, Metka Paragi, Tjaša Žohar Čretnik*
- 229 Askarioza pri starostniku – klinični primer – *Tanja Stojaska - Shurbanovska, Ingrid Berce, Martina Kavčič, Mitja Rak, Danica Gobo Koprivec, Alen Bužan*

MEDICINSKI RAZGLEDI

Letnik 56; Supplement 3; November 2017

9. BANIČEVI DNEVI: OKUŽBE PRI STAROSTNIKIH

Zbornik predavanj

ORGANIZATORJI

Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe Slovenskega zdravniškega društva, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje

STROKOVNI ODBOR

izr. prof. dr. Miroslav Petrovec, dr. med.,
Barbara Zdolšek, dr. med.,
doc. dr. Mateja Pirš, dr. med.,
mag. Tjaša Žohar Čretnik, dr. med.,
Aleksandra Krznar, dr. med.

ORGANIZACIJSKI ODBOR

Barbara Zdolšek, dr. med.,
Alenka Štorman, dr. med.,
Andrej Rojnik, dr. med.,
Marica Lugovski, dr. med.,
Barbara Kovče Ramšak, univ. dipl. mikrobiol.,
Daša Kavka, univ. dipl. mikrobiol.

RECENZENTI

prof. dr. Katja Seme, dr. med.,
prof. dr. Eva Ružič Sabljčič, dr. med.,
izr. prof. dr. Miroslav Petrovec, dr. med.,
doc. dr. Mateja Pirš, dr. med.,
viš. znan. sod. Andrej Steyer, univ. dipl. mikrobiol.,
prof. dr. Manica Müller - Premru, dr. med.,
doc. dr. Miha Skvarč, dr. med.,
prof. dr. Alojz Ihan, dr. med.

UREDNIŠKA EKIPA

Valentina Ahac, Živa Drakulić,
Tjaša Gortnar, Nik Krajnc, Irena Krapež,
Rok Kučan, Maša Majcen

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNA UREDNICA

Tjaša Gortnar

ODGOVORNI UREDNIK

Nik Krajnc

TEHNIČNI UREDNIKI

Valentina Ahac, Živa Drakulić, Sara
Kukman, Maša Majcen, Urban Neudauer

UREDNIŠKI ODBOR

Nina Anžič, Tjaša Divjak, Matej Goričar,
Kristina Jevnikar, Vanesa Koračin, Irena
Krapež, Rok Kučan, Klemen Lovšin, Andraž
Nendl, Jure Puc, Samo Roškar, Lana
Vodnik, Nika Vrabič, Hana Zavrtanik

LEKTOR

Kristijan Armeni

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Nonparel d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Barbara Zdolšek

ZBORNİK ABSTRAHIRAJO

IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional Abstracts

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2017

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

9. BANIČEVI DNEVI: OKUŽBE PRI STAROSTNIKIH

- 5 Breme infekcijskih bolezni pri starostnikih / Burden of Infectious Diseases in the Elderly – *Maja Sočan*
- 11 Upad imunske zmožnosti pri starostniku / Immune Response Decline in the Elderly – *Alojz Ihan*
- 17 S starostjo povezane spremembe v črevesni mikrobioti / Age-Associated Changes in the Gut Microbiota – *Maja Rupnik, Sabina Horvat, Aleksander Mahnič*
- 23 Cepljenje za bolj zdravo starost / Vaccination for a Healthier Old Age – *Breda Zakotnik, Marta Grgič Vitek*
- 31 Uporaba pnevmokoknega cepiva pri odraslih in starostnikih / Pneumococcal Vaccination in Adults and the Elderly – *Metka Paragi, Verica Mioč, Tamara Kastrin, Alenka Kraigher, Tjaša Žohar Čretnik, Slovenska skupina za meningitise*
- 43 Obravnavna starostnikov z okužbo nejasnega izvora, zdravljenih na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje / Treatment of Infections of Unknown Origin in Elderly Patients at the Department of Infectious Diseases and Febrile Conditions of the Celje General Hospital – *Aleksandra Krznar, Maja Drolc, Federico Potočnik, Mitja Lenart, Matej Breznar, Irena Milotić*
- 55 Občutljivost bakterij za antibiotike pri starostnikih in drugih starostnih skupinah / Antimicrobial Susceptibility of Common Bacterial Isolates in Adults over 64 Years of Age and Other Age Groups – *Mateja Pirš, Iztok Štrumbelj, Slavica Lorenčič Robnik, Barbara Zdolšek, Helena Ribič, Martina Kavčič, Ingrid Berce, Tatjana Harlander, Jerneja Fišer*
- 67 Problematika nadzornih kužnin in večkratno odpornih bakterij v očeh družinskega zdravnika / Problems of Infections Control Strategies and Multiple Resistant Bacteria in the Eyes of a General Practitioner – *Marija Petek Šter, Marko Kolšek*
- 75 So oskrbovanci domov za starejše občane pomemben vir vnosa večkratno odpornih bakterij v bolnišnico? Izkušnje Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana / Are Residents of Long-Term Care Facilities an Important Source of Multidrug Resistant Bacteria Brought to Hospitals? Experiences from the University Medical Centre Ljubljana – *Tatjana Mrvič*
- 85 Povzročitelji in izvori sepse pri starostnikih / Etiologic Agents and Sources of Sepsis in the Elderly – *Manica Müller - Premru, Bojana Beović, Veronika Kržan - Hergouth*

- 93 Povzročitelji invazivnih okužb pri starostnikih / Causes of Invasive Infections in the Elderly – *Andrej Rojnik, Daša Kavka, Tjaša Žohar Čretnik, Alenka Štorman, Barbara Zdolšek*
- 103 Pljučnice pri starostnikih / Pneumonia in the Elderly – *Jerneja Videčnik Zorman*
- 111 Okužbe sečil pri starejših / Urinary Tract Infection in the Elderly – *Mateja Logar, Veronika Križan - Hergouth*
- 121 Doma pridobljena infekcijska driska pri starostnikih / Community Acquired Diarrhoea in Elderly – *Tadeja Kotar, Mateja Pirš, Tjaša Cerar Kišek, Andrej Steyer, Mateja Poljšak Prijatelj, Barbara Šoba Šparl, Miha Skvarč, Vesna Cvitkovič Špik, Tatjana Lejko Zupanc*
- 131 Okužba s *Clostridium difficile* pri starostnikih / *Clostridium difficile*-Associated Infections in the Elderly – *Tatjana Lejko Zupanc, Mateja Pirš*
- 141 Izbruhi črevesnih nalezljivih bolezní v domovih starejših občanov v Sloveniji / Outbreaks of Acute Gastroenteritis in Retirement Homes in Slovenia – *Irena Grmek Košnik, Monika Ribnikar, Kristina Orožen, Irena Krotec, Mateja Blaško Markič, Tatjana Frelj*
- 149 Mikrobiološka obravnava kronične rane / Microbiological Management of Chronic Wounds – *Maja Bombek Ihan, Vesna Breznik, Maja Rupnik*
- 157 Vročina kot pokazatelj sepse pri starostnikih, zdravljenih na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje / Fever as an Indicator of Sepsis in Elderly Patients Hospitalised at the Departement of Infectious Diseases and Febrile Conditions of the Celje General Hospital – *Irena Milotič, Mitja Lenart, Matej Breznar, Maja Drolc, Federico Potočnik, Aleksandra Krznar*
- 165 Virus človeške imunske pomanjkljivosti in starostnik / Human Immunodeficiency Virus and the Elderly – *Tomaž Vovko, Gabriele Turel, Manja Maver, Janez Tomažič*
- 173 Obolevnost in umrljivost starostnikov zaradi virusov influence A(H1N1)pdm in H3N2 v dveh zaporednih sezonah gripe 2015/16 in 2016/17 / Morbidity and Mortality in the Elderly due to Influenza A(H1N1)pdm and H3N2 subtypes in the 2015/16 and 2016/17 Influenza Seasons – *Božena Kotnik Kevorkijan, Petra Skok, Barbara Blažič, Darja Duh*
- 183 Okužbe in raba antibiotikov v socialnovarstvenih zavodih / Infections and Antibiotic Use in Long-Term Care Facilities – *Bojana Beovič, Dora Stepan, Lea Ušaj, Marija Petek Šter*
- 189 Značilnosti okužbe z različnimi tipi in podtipi virusa gripe v različnih starostnih skupinah / Infections with Different Influenza Types and Subtypes in Distinct Age Groups – *Katarina Prosenč Trilar, Nataša Berginc, Maja Sočan*
- 197 Kakovost mikrobioloških vzorcev pri starostnikih in možnosti za izboljšave / Quality of Samples for Clinical Microbiology in the Elderly and Possibilities for Improvement – *Helena Ribič, Urška Dermota*
- 207 Izbruh okužbe s človeškimi sapovirusi v domu starejših občanov v Mariboru / Sapovirus Outbreak in Nursing Home in Maribor – *Darja Duh, Zoran Simonovič, Barbara Blažič, Nika Volmajer, Sanja Vuzem, Barbara Kovač Kovačič*
- 219 Invazivne listerijske okužbe – starostniki kot ranljiva skupina / Invasive Listerial Infections – the Elderly as a Vulnerable Group – *Marija Trkov, Manica Müller - Premru, Vinko Božanič, Slavica Lorenčič Robnik, Iztok Štrumbelj, Tatjana Harlander, Martina Kavčič, Eva Grilc, Metka Paragi, Tjaša Žohar Čretnik*
- 229 Askarioza pri starostniku – klinični primer / Older Lady Diagnosed with Ascariosis – A Clinical Case Report – *Tanja Stojoska - Shurbanovska, Ingrid Berce, Martina Kavčič, Mitja Rak, Danica Gobo Koprivec, Alen Bužan*

PREDGOVOR

Dvodnevno strokovno mikrobiološko srečanje, poimenovano po zaslužnem mikrobiologu prof. dr. Stanku Baniču, je letos že deveto po vrsti. Organizira ga Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe v sodelovanju z Nacionalnim laboratorijem za zdravje okolje in hrano, letos z Oddelkom za medicinsko mikrobiologijo Celje. Za temo smo tokrat izbrali okužbe pri starostnikih.

Živimo v času, ko staranje prebivalstva predstavlja svetovni izziv. Pričakovana življenjska doba se v razvitem svetu zaradi kulturnih in družbenih sprememb podaljšuje, starejši predstavljajo vse večji delež prebivalstva. V Sloveniji je bilo v letu 2016 po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije 18% ljudi starih 65 let in več, v naslednjih 40. letih predvidevamo, da se bo odstotek podvojil.

Staranje je proces, ki zajame vsa tkiva in postopno privede do upada večine življenjskih funkcij, kar se kaže v zmanjšanju funkcijskih rezerv posameznika ali tako imenovani krhkosti in posledično večji obolevnosti. Dovzetnost za okužbe, ki s starostjo raste, je tako posledica upada imunske odzivnosti organizma, slabljenja naravnih mehanskih zaščit kot so koža in sluznice, pogosto pridruženih kroničnih bolezni, imunosupresivnega zdravljenja ter slabše prehranjenosti, nezmožnosti vzdrževanja ustreznih osebne higijene, upada gibalnih, kognitivnih in psihosocialnih sposobnosti. Težji in dolgotrajnejši je tudi potek okužb, kar vodi v večje število hospitalizacij in drugih oblik institucionalizacij, kar posledično povečuje možnost kolonizacije z večkratno odpornimi bakterijami, kot so npr. proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), enterobakterije z razširjenim spektrom delovanja betalaktamaz, gramnegativne bakterije s karbapenemazami in proti vankomicinu odporni enterokoki (angl. *vancomycin-resistant enterococcus*, VRE), ki zaradi svoje odpornosti proti antibiotikom v primeru zdravljenja postajajo vse bolj zaskrbljujoč problem. Poleg že omenjenega bodo na srečanju predstavljene novosti s področja porabe antibiotikov, bakterijskih in virusnih okužb posameznih organskih sistemov ter novejša dognanja s področja preventivne zaščite starostnikov.

Preprečevanje, zgodnje odkrivanje in zdravljenje okužb tako predstavlja pomemben del v mozaiku prizadevanj za daljše in kvalitetnejše življenje v starosti.

Iskrena hvala avtorjem, ki so prispevali svoje znanje, recenzentom, ki so prispevke ovrednotili, sponzorjem, ki so izvedbo srečanja finančno podprli, ter Medicinskim razgledom za pripravo zbornika.

Barbara Zdolšek

Maja Sočan¹

Breme infekcijskih bolezni pri starostnikih

Burden of Infectious Diseases in the Elderly

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: starostniki, okužbe dihal, okužbe kože, pljučnica, sepsa

Staranje populacije je globalen izziv. V Sloveniji število starostnikov narašča in presega 15%, kar označuje starajočo populacijo. Večji delež starostnikov pomeni povečevanje števila okužb, vključno z resnimi, težko potekajočimi okužbami. Zdravstveno-statistični in prijavni sistem kaže na naraščanje za starostno obdobje značilnih okužb, kot so pljučnica, okužbe kože in podkožja, noroviroze in sepsa.

ABSTRACT

KEY WORDS: elderly, respiratory infections, skin infections, pneumonia, sepsis

Ageing of population is a global challenge. In Slovenia, the number of older people is increasing and is now exceeding 15%, which indicates an ageing population. A greater proportion of the elderly denotes an increase in the number of infections, including serious, difficult-to-treat infections. The health-statistics and reporting system indicate a significant increase of pneumonia cases, skin and subcutaneous tissue infections, norovirus and sepsis in the elderly.

¹ Izr. prof. dr. Maja Sočan, dr. med., Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana; maja.socan@nijz.si

UVOD

V razvitem svetu postajajo starostniki vse številčnejši del populacije. Umrljivost se zmanjšuje, trajanje povprečne pričakovane življenjske dobe se podaljšuje. Ocene kažejo, da na svetu trenutno živi približno 560 milijonov ljudi, starih 65 let ali več (1). V prihodnjih 30 letih bo število starejših še naraslo in po ocenah preseгло 1,5 milijarde ljudi. V Sloveniji se je delež prebivalstva, starega 65 let ali več, v zadnjih 140 letih povečal za več kot trikrat. Po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije je bilo v Sloveniji v letu 2016 približno 18 % ljudi, starih 65 let ali več. Delež starostnikov bo v prihodnje naraščal – srednja različica projekcije Organizacije združenih narodov nakazuje, da bo v Sloveniji leta 2050 kar 30,2 % oseb starih 65 let ali več (2).

Pojmovanje starosti je kulturno pogojeno in ima določeno konotacijo zmanjševanja aktivnosti, družbene participativnosti in slabšega zdravja z neugodnimi izhodi akutnih in kroničnih bolezni. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je že pred leti arbitrarno določila definicijo starejše osebe z doseganjem kronološke starosti 65 let. Razlike v zdravstvenem stanju in izidih so med ljudmi po 65. letu precejšnje; odvisne so od kronološke starosti, prisotnosti kroničnih degenerativnih bolezni in splošne telesne pripravljenosti. Prevladuje mnenje, da je to starostno skupino treba razdeliti na več skupin, npr. na mlajše starejše (65–74 let), starejše starejše (75–84 let) in visoko starost (≥ 85 let) (3).

Staranje prebivalstva izrazito povečuje breme okužb, saj se nekatere okužbe (npr. okužbe sečil in spodnjih dihal) pogosteje pojavljajo pri starostnikih. Statistični podatki kažejo, da starostniki prispevajo največji delež sprejemov v bolnišnico (ne glede na vzrok) in sprejemov zaradi okužb. Tveganje za zaplete in smrt zaradi nalezljivih bolezni je pri starostnikih povečano zaradi več dejavnikov, še posebej pa so ogrožene naj-

starejše starejše osebe. Vzroki za neugoden potek teh bolezni so številni (4).

V prispevku predstavljamo epidemiološke značilnosti izbranih nalezljivih bolezni s poudarkom na tistih, ki predstavljajo večje breme po 65. letu.

METODOLOGIJA ZBIRANJA PODATKOV

Pridobili smo zunajbolnišnične (ZUBSTAT) in bolnišnične zdravstveno-statistične podatke (BOLOB) elektronskih zbirk, ki ju upravlja Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ), o številu in demografskih značilnostih bolnikov, hospitaliziranih zaradi pljučnice (po Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB) J12–J18) za obdobje 2005–2014.

Drug vir za predstavitev podatkov je bila elektronska podatkovna zbirka prijavljivih nalezljivih bolezni SURVIVAL (NIJZ). Izbrali smo tiste prijavljive nalezljive bolezni, ki so pogoste in v precejšnjem deležu prizadenejo starejšo populacijo. V našo analizo smo vključili nekatere črevesne nalezljive bolezni (norovirusne okužbe), respiratorne okužbe z znanim povzročiteljem (legioneloza, pnevmokokne pljučnice), okužbe kože in podkožja (ščen, herpes zoster (HZ)), vektorsko prenosljive bolezni (klopni meningoencefalitis (KME) in Lymška borelijoza (LB)) ter sepse v obdobju 2011–2016.

REZULTATI IN RAZPRAVA Pljučnice domačega okolja v osnovnem zdravstvu in sprejemi v bolnišnice

Ob prvem obisku pri zdravniku je bila diagnoza bakterijske pljučnice (po MKB J13–J18) postavljena pri 21.195 bolnikih v letu 2008 do največ 35.313 bolnikih v letu 2014. Najvišje incidenčne stopnje bakterijskih pljučnic so bile v starostni skupini 0–6 let in po 65. letu starosti, najnižje pa v starostni skupini 20–29 let. Moški so imeli višjo incidenčno stopnjo bakterijske pljučnice v dveh starostnih skupinah – do prvega leta in nad 65. letom. V vseh ostalih starostnih

skupinah je bila zboleznost nekoliko, vendar ne bistveno večja pri ženskah. Število sprejemov v bolnišnico zaradi pljučnice je variiralo od približno 5.000 do 7.000 in je različno odražalo vpliv sezone gripe, drugih virusnih okužb ter neugodnih okoljskih dejavnikov. Največ sprejemov zaradi pljučnice je bilo pri najmlajših otrocih in starostnikih, kar je pričakovano (5).

Zdravstveno-statističnim podatkom dodajamo še podatek o bakteriemičnih pnevmokoknih pljučnicah v šestletnem obdobju (2010–2016). Pri 712 bolnikih s pljučnico (351 moških in 361 žensk) je bil iz krvi izoliran *Streptococcus pneumoniae*, 44 % bolnikov je bilo starejših od 65 let. Število bakteriemičnih pnevmokoknih pljučnic narašča.

V Sloveniji v zadnjih letih narašča število prijavljenih primerov z legionarsko boleznijo. Demografske značilnosti bolnikov z legionelozo so pričakovane – več obolelih je moških, s precejšnjim deležem starejših od 65 let (30–50 %) in z dejavniki tveganja (6).

Prijave črevesnih nalezljivih bolezni

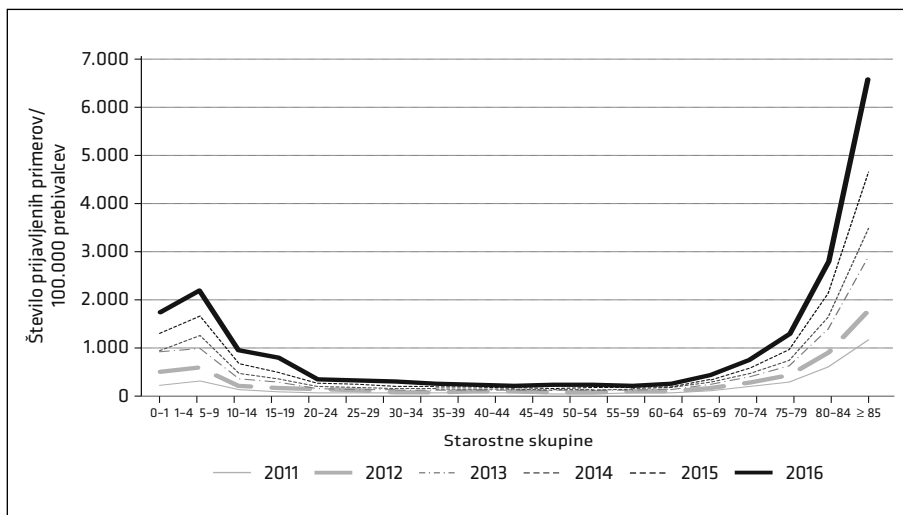
V skladu s slovensko zakonodajo je črevesne nalezljive bolezni treba prijaviti po povzro-

čiteljih. Najpogosteje prijavljene so okužbe z rotavirusi (prevladujejo otroci do drugega leta) in norovirusi. V zadnjem desetletju smo priča naraščanju števila norovirusnih okužb v vseh starostnih skupinah (slika 1).

Razlike v incidenčni stopnji noroviroz po 65. letu so očitne in med drugim odražajo tudi bivalno okolje starostnika ter ne zgolj njegove oz. njene sprejemljivosti za okužbo. Incidenčna stopnja noroviroz v visoki starosti (po 85. letu) je dosegla in nekatera leta preseгла 1.000/100.000 oseb te starostne skupine. Najbolj izrazit porast pri najstarejših je posledica naraščanja števila izbruhov v domovih za starejše. V letu 2016 smo prejeli 51 prijav izbruhov noroviroz, kar je bistveno več kot pred desetimi leti. Kužnost norovirusov, neupoštevanje higienskih navodil ter zastareli standardi bivanja v domovih za starejše, vključno s pomanjkanjem in preobremenjenostjo osebja, povečujejo tveganje za širjenje izbruhov znotraj te krhke populacije (7).

Prijave okužb kože in podkožja

Slovenija je ena redkih držav, kjer je prijava šena obvezna. Šen je okužba zgornje plasti kože in limfatičnega sistema, najpogosteje



Slika 1. Incidenčne stopnje noroviroz po starostnih skupinah v Sloveniji (2011–2016).

na nogah, rokah in obrazu. Dejavniki tveganja so otekanje nog, okvara kožne pregrade, glivične okužbe kože, sladkorna bolezen ter operativni posegi z odstranitvijo limfnih žlez in motnjami v limfnem obtoku (8).

Prijavni podatki izkazujejo tipično demografsko in starostno strukturo šena v Sloveniji ter so primerljivi z objavljenimi epidemiološkimi podatki držav zmernege podnebnege pasu (8). Prijavna incidenca šena narašča in presega 2.500 primerov letno. Prijavljenih je več žensk kot moških. Pogostost šena je največja po 75. letu; v starostni skupini 65–74 let je bila v zadnjem petletnem obdobju prijavna incidenca od 250–300/100.000 prebivalcev, nad 75 let pa preko 400/100.000 prebivalcev.

V zadnjih petih letih (2011–2016) je vsako leto prijavljenih 3.074–4.053 bolnikov s HZ, od tega več moških kot žensk. Prijavna incidenčna stopnja se prične povečevati po 50. letu (približno 200/100.000 prebivalcev), z najvišjo obolevnostjo po 85. letu starosti (več kot 450/100.000 prebivalcev). V Sloveniji je na voljo oslABLJENO živo cepivo proti HZ. Učinkovitost cepiva je zmerna. Pri osebah, starih 60 let in več, je cepivo zmanjšalo pojav HZ za približno 50 %. Učinek cepiva je bil najvišji v starostni skupini 60–69 let (64 %) z zmanjševanjem učinkovitosti ob naraščajoči starosti. Pri starejših od 80 let je zaščita samo 18 %. Cepivo proti HZ je zelo drago, samoplačniško in glede na njegovo učinkovitost ni pričakovati, da bo cepljenje pomembno vplivalo na pojavnost HZ v Sloveniji (9).

Prijave vektorsko prenosljivih bolezní

Obe najpomembnejši vektorsko prenosljivi bolezní (KME in LB) imata najvišji incidenčni stopnji med 55. in 74. letom. Po 75. letu obolevnost izrazito upade. Na epidemiologijo vektorskih nalezljivih bolezní vplivajo številni dejavniki naravnega okolja, značilnosti vektorja, povzročitelja ter ne-

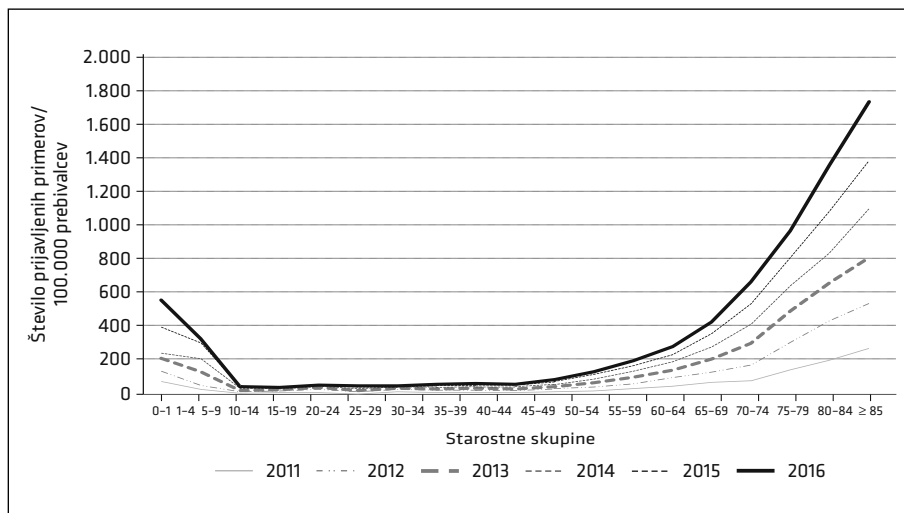
nazadnje posameznika in njegovega življenjskega sloga. Prav pri epidemiologiji obeh vektorskih nalezljivih bolezní se izkazuje vpliv načina življenja in interakcije z naravnim okoljem, ki je osnova za okužbo. Mlajši aktivni upokojenci do 75. leta imajo številne aktivnosti v naravnem okolju – se sprehajajo, gobarijo, nabirajo gozdne sadeže, obdelujejo vrtove in so tako izpostavljeni okuženim klopom. V prihodnjih letih bo zanimivo spremljati, kako se bo starostna struktura bolnikov s KME in LB spremenila glede na dvigovanje povprečne starosti ob upokojitvi in izboljššanega zdravja starejših. Pričakujemo, da bo bližnja uvedba brezplačnega cepljenja proti KME za osebe med 45. in 50. letom prispevala k zniževanju bremena te bolezní kot v sosednji Avstriji (10).

Prijave seps

Sepsa je po definiciji življenjsko nevarno stanje, ki se pojavi, ko odziv telesa na okužbo poškoduje lastna tkiva in organe. Povzročitelji sepse in septičnega šoka so številni. V našem prijavnem sistemu je sepsa najpogosteje povzročena z bakterijami *Escherichia coli* in *Staphylococcus aureus* poleg invazivnih pnevmokoknih okužb. Slika 2 prikazuje pričakovano bimodalno starostno porazdelitev prijavljenih seps.

ZAKLJUČEK

V naslednjih 25 letih se bo staranje prebivalstva intenziviralo. Večina bolnikov z resnimi ali življenjsko nevarnimi okužbami bodo starostniki. Doseganje večjega števila zdravih let življenja, promocija zdravega življenjskega sloga z zmanjševanjem kroničnih nalezljivih bolezní, večja osveščenost o pomembnosti cepljenja predvsem proti gripi in pnevmokoknim okužbam skupaj z razvojem novih cepiv so profesionalni izziv tako za zdravstvo kot tudi za celotno družbo.



Slika 2. Incidenčne stopnje sepe po starostnih skupinah v Sloveniji (2011–2015).

LITERATURA

1. World Health Organization. Ageing and life course [internet]. 2017 [citirano 2017 Jul 21]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/ageing/en/>
2. Statistični urad Republike Slovenije (SURS). Delež in sestava prebivalstva [internet]. 2017 [citirano 2017 Jul 21]. Dosegljivo na: <http://www.stat.si/StatWeb/Field/Index/17/104>
3. World Health Organization. Global health and aging [internet]. 2011 [citirano 2017 Jul 21]. Dosegljivo na: http://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf
4. Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2000; 30 (6): 931–3.
5. Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010; 8 (1): 47–62.
6. Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. *Lancet.* 2016; 387 (10016): 376–85.
7. Said MA, Perl TM, Sears CL. Healthcare epidemiology: gastrointestinal flu: norovirus in health care and longterm care facilities. *Clin Infect Dis.* 2008; 47 (9): 1202–8.
8. Bläckberg A, Trel K, Rasmussen M. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 402.
9. Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Ann Intern Med.* 2006; 145 (5): 317–25.
10. Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, et al. Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19 (1): 69–76.

Alojz Ihan¹

Upad imunske zmožnosti pri starostniku

Immune Response Decline in the Elderly

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: starostnik, ostarelost imunskega sistema, citokini, naravna odpornost

Pri starostnikih se v sklopu t. i. imunosenescence pojavijo značilne spremembe prirojenega in pridobljenega imunskega odziva. Posledica je manjša zmožnost imunskega odziva na cepljenje in okužbe ter večja ogroženost zaradi okužb in rakavih bolezni. Pri spremembah imunskega odziva gre za zmanjšano zmožnost naravne imunosti, delovanja limfocitov B in T. Nevrofilci in makrofagi manj izražajo Tollu podobne receptorje (angl. *toll-like receptors*, TLR) in imajo zmanjšano fagocitno in mikrobicidno zmožnost. Involicija priželjca privede do zmanjšane koncentracije naivnih limfocitov T, posledično je večji delež spominskih limfocitov T, ki imajo pri starejših zmanjšano zmožnost aktivacije, razmnoževanja in tvorbe interleukina (IL) 2 ter zmanjšano izražanje receptorjev za IL-2. V starosti se manjša tudi koncentracija limfocitov B v krvi. Vzrok je moten razvoj novih limfocitov B v kostnem mozgu, ki je zavrt zaradi provnetnih citokinov, ki prevladujejo pri starostnikovem imunskem odzivu. Posledica je porušena homeostaza obnavljanja limfocitov B, kar vodi v avtoimunske odzive ter zmanjšano odzivnost na okužbe in cepiva.

ABSTRACT

KEY WORDS: elderly, immunosenescence, cytokines, natural immunity

With advancing age, characteristic changes, termed immunosenescence, lead to increased incidence and severity of infectious, increased susceptibility to cancer diseases and to insufficient protection following vaccination. With advancing age, all aspects of immune response are decreased—in innate, cellular, and humoral. Neutrophils and macrophages have a reduced expression of Toll-like receptors and reduced phagocytic activity and oxidative burst capacity. The loss of effective T cell response is a result of thymic involution and an increased proportion of T cells with an activated/memory phenotype. In addition, the T cell population from aged individuals has decreased responsiveness to T cell receptor stimulation, impaired T cell proliferative capacity, a decline in the frequency of CD4+ T cells producing interleukin 2 (IL) 2, and a decreased expression in IL-2 receptors. In old age, B lymphopoiesis is inhibited at multiple developmental stages from hematopoietic stem cells through the late stages of new B cell generation. The down-regulation of B lymphopoiesis in old age affects the normal homeostasis of B cells and promotes autoreactivity, while reducing humoral immunity to pathogens, and contributes to the immune dysfunctions seen in old age.

¹ Prof. dr. Alojz Ihan, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; alojz.ihan@mf.uni-lj.si

UVOD

Staranje je programiran proces, v katerem se pri ljudeh telesne zmožnosti od približno 35. leta zmanjšujejo. Dolžina življenja je namreč programirana lastnost posamezne biološke vrste, ki podobno kot druge lastnosti bioloških vrst (velikost, teža, način gibanja in hranjenja itd.) služi optimalnemu preživetju vrste. Procesi staranja programirano zajemajo vsa tkiva, fiziološke in telesne funkcije in postopoma manjšajo njihovo kapaciteto (rezervo) in povečujejo krhkost homeostatskih mehanizmov za prilagajanje večjim obremenitvam. Zdravstvena krhkost (angl. *frailty*) je povezana s povečanim tveganjem za neugodne zdravstvene izide normalnih bolezni ali obremenitev, upad zmožnosti imunskega sistema pa je ena od pomembnih komponent krhkosti (poleg zmanjšane mišične moči, vzdržljivosti, hormonskih in drugih fizioloških funkcij) (1, 2).

Pri starostniku se imunske celice počasneje in manj silovito odzivajo na vdor mikrobov v telo, zlasti pa je prizadeta njihova natančnost pri razlikovanju med tujki (mikrobi) in lastnimi telesnimi celicami. Zmanjšana natančnost imunskih celic je verjetno povezana tudi s slabšo zmožnostjo prepoznavanja in nadzora rakavih celic, po drugi strani pa s povečano občutljivostjo za nastanek bolezni, ki so povezane s slabim nadzorom vnetja (npr. bolezni srca in ožilja, Alzheimerjeva bolezen) ali avtoimunosti (npr. revmatoidni artritis). Posameznih dejavnikov, ki prispevajo k starostnemu upadu imunskih funkcij, je veliko in pogosto je težko ugotoviti, ali so primarno spremenjene imunske funkcije ali pa slabše funkcioniranje drugih tkiv (sluznic, krvnega obtoka) povzroča večjo verjetnost okužb, ki privedejo k spremembam imunskega odziva (3).

SPREMEMBE LIMFOCITNIH POPULACIJ PRI STAROSTNIKU

S starostjo povezan zmanjšan imunski odziv je opažen pri vseh bioloških vrstah v njihovo-

vem obdobju staranja, ne glede na njihovo absolutno dolžino življenja; pri ljudeh pa je prav zmanjšan imunski odziv med glavnimi dejavniki obolevnosti in smrtnosti starejših. S starostjo se predvsem zmanjša odziv na nove okužbe, zmanjšan je tudi odziv na cepiva (4).

Biološke spremembe, ki v starosti povzročajo upad imunskih funkcij, so najprej povezane z zmanjšanim nastajanjem novih imunskih celic. Imunske celice nastajajo v kostnem mozgu, tam pa se s staranjem zmanjšuje razmnoževanje hematopoetskih izvornih celic zaradi oksidativnih poškodb in krajšanja telomer. Starostno zmanjšana aktivnost kostnega mozga privede tudi do zmanjšane proizvodnje imunskih celic – fagocitnih celic, celic naravnih ubijalk (angl. *natural killers*, NK) in limfocitov B. Zlasti krvna koncentracija limfocitov B, ki je najbolj neposredno povezana s hitrostjo limfopoeze v kostnem mozgu, je dober odraz biološke starosti imunskega sistema (5).

Ob zmanjšani koncentraciji v krvi se pri starostniku zmanjša tudi dejavnost fagocitnih celic (protibakterijsko delovanje) in celic NK (protivirusno in protitumorsko delovanje) (5).

Verjetno najbolj temeljito pa staranje vpliva na delovanje limfocitov T. Proizvodnja limfocitov T je odvisna od kostnega mozga, v katerem nastajajo predhodniki limfocitov T, ki se prek krvi selijo v priželjc. Še večja omejitev nastajanja limfocitov T je priželjc, ki se že po drugem desetletju življenja močno zmanjša, hkrati pa se zmanjša tudi količina v priželjcu nastalih zrelih naivnih limfocitov. Že v tretjem desetletju starosti ima človek le še desetino ali dve naivnih limfocitov T, njihov delež pa v nadaljnjih desetletjih strmo pada. Količina limfocitov T se pretežno vzdržuje z delitvijo zrelih limfocitov T na periferiji (pod vplivom interleukina (IL) 2, 7 in 15). Po drugi strani pa se količina limfocitov B vzdržuje zaradi stalnega nastajanja novih v kostnem mozgu (pod vplivom IL-7), zaradi česar je

količina limfocitov B dober odraz dejavnosti kostnega mozga (6).

Med staranjem se močno zmanjša zmožnost odziva na nove vrste okužb. Obenem se zaradi pomanjkanja naivnih limfocitov T (limfocitov CD45RA (angl. *cluster of differentiation*) in med njimi zlasti limfocitov CD31 – celic, ki so pravkar migrirale iz priželjca (angl. *recent thymic emigrants*, RTE)) med imunskim odzivom proti tujku ne ustvari kakovostno uravnavanje imunskega odziva, kajti uravalne celice (angl. *regulatory T-cells*, Treg) se pretežno diferencirajo neposredno iz sveže nastalih naivnih limfocitov T. Zato pri starostnikih številni avtorji opisujejo spremenjene citokinske odzive med imunskim odzivom, kajti ravno sveži naivni limfociti T so najboljši vir Treg, ki lahko ustrezno razvijejo citokinsko sintezo glede na razmere in potrebe v zvezi z aktivno okužbo. Zaradi manjše zmožnosti oblikovanja novih imunskih odzivov na okužbe se pri starejših ob okužbah v večji meri aktivirajo že ustvarjeni spominski imunski odzivi. Pri tem gre za dodatno razmnoževanje predvsem citotoksičnih limfocitov T (CD8), katerih raznolikost T-celičnih receptorjev (TCR) je revnejša kot pri mlajših ljudeh, posledično je tudi izbira antigena pri mikrobih praviloma manj ustrezna. Zaradi manj ustreznih in slabše uravnavanih imunskih odzivov se povzročitelji okužb počasneje odstranijo, posledično se podaljša trajanje vnetja. Zaradi pomanjkanja Treg je manjše tudi izločanje citokinov, ki zaustavijo vnetje po okužbi, zato imajo starejši ljudje težnje k podaljševanju vnetnega odziva (7).

V starosti se znatno poveča delež γ/δ -dvojno negativnih limfocitov T (CD4-/CD8-) (γ/δ DNT). γ/δ -DNT so limfociti T, ki imajo namesto običajnega tipa TCR (TCR α/β) drug tip receptorja (TCR γ/δ). Ta receptor ima manjšo raznolikost za prepoznavanje tujkov (antigenov), vendar pa lahko antigene prepozna neposredno (podobno kot protitelesa) in ne potrebuje predstavljanja

prek antigen predstavitev celic. γ/δ -DNT pri starostniku verjetno pomenijo nadomeščanje upadlega delovanja običajnih limfocitov T in s tem posredno kažejo na staranje imunskega sistema (6). Poleg tega lahko pri starostniku zasledimo še povečano količino α/β -DNT – to so zaradi številnih delitev izčrpani običajni α/β limfociti T, ki se niso zmožni več odzivati na tujke, pač pa delajo veliko količino citokinov za zaviranje imunskega odziva (IL-10). α/β -DNT nastajajo v večjih količinah v primeru kronične aktivacije imunskega sistema – na primer pri avtoimunskih boleznih ali avtovnetnih boleznih (značilno pri avtoimunskem limfoproliferativnem sindromu (ALPS)). Povečana količina α/β -DNT je torej znak kroničnega imunsko pogojenega vnetja, ki tudi močno pospešuje procese staranja (8).

Poleg DNT je pri starostnikih pogosto povečano tudi število krvnih CD4/CD8 dvojno pozitivnih limfocitov T (CD4/CD8 limfociti T). Ti limfociti proizvajajo predvsem citokin interferon γ (IFN- γ) in se občasno pojavijo tudi pri zdravih ljudeh, pogosteje pa pri kroničnih vnetnih boleznih, kroničnih virusnih okužbah in tumorjih (8).

Čeprav so starostne spremembe imunskih funkcij najbolj opazne pri delovanju limfocitov T, pa je prizadet tudi protitelesni odziv. S starostjo značilno upada koncentracija limfocitov B, kar odraža predvsem upad delovanja kostnega mozga. Med limfociti B je zlasti zmanjšan delež naivnih limfocitov B (CD27-), temu ustrezno pri starostniku upada plazemska koncentracija IgM in IgD. V starosti se znatno poveča delež dvojno negativnih limfocitov B (DNB) (IgD-/CD27-), ki so pretežno IgG pozitivni spominski limfociti B. DNB so izčrpane spominske celice, ki ne morejo več sodelovati z limfociti T (8).

Zaradi pomanjkanja ustreznih limfocitov T se limfociti B aktivirajo na način, ki je neodvisen od limfocitov T. Zato nastajajo protitelesa, ki so večinoma usmerjena proti sladkornim antigenom črevesnih bakterij

(IgG2) in imajo manjšo raznolikost vezavnih mest za antigene. Ustrezno temu so taka protitelesa manj učinkovita v obrambi proti novim okužbam, obenem pa z vezavo na sicer neškodljive molekule črevesnih bakterij povzročajo kronično aktivacijo vnetja v črevesni sluznici. Zato pri starostniku ni nujno, da se mu zmanjšuje koncentracija protiteles v plazmi (to je bolj znak stradanja in/ali katabolnega tipa presnove), pač pa so protitelesa manj funkcionalna ali celo patološka (avtoimunost, preobčutljivost). Kot že omenjeno s starostjo upade tudi proizvodnja limfocitov B v kostnem mozgu, kar še dodatno osiromaši kakovost protitelesnega odziva (9, 10).

Odziv na cepljenje je v starosti značilno spremenjen, titer in afiniteta protiteles po cepljenju sta manjša. V bezgavkah s starostjo zaradi motenega predstavljanja antigenov slabše poteka afinitetno dozorevanje limfocitov B, zato se afiniteta protiteles pri kroničnih okužbah povečuje počasneje. Zaradi zmanjšane nastajanja naivnih limfocitov B v kostnem mozgu in kompenzatornega razmnoževanja pretežno spominskih limfocitov B se zmanjšuje raznolikost protitelesnih vezavnih mest, ki so na voljo za obrambo pred mikrobi (3, 4).

ALI OBSTAJAJO OZNAČEVALCI STARANJA IMUNSKEGA SISTEMA?

Nedvomno drži, da staranje prinese številne in značilne spremembe imunoloških parametrov, manj pa je opredeljeno, katere od teh sprememb pomenijo pomembno motnjo v delovanju imunskega sistema in uravnavanju vnetja, ki nato neposredno vpliva na funkcionalnost organizma in dolžino njegovega preživetja. Iz imunskega statusa starejših ljudi je težko sklepati, kaj se je s preiskovanci dogajalo tekom njihovega življenja in kakšen je bil vpliv genetike, okolja, prehrane, obremenitev. Vseeno se je iz takih raziskav oblikoval koncept imunskega profila tveganja (angl. *immune risk profile*, IRP), ki z merjenjem nekaterih pa-

rametrov imunskega statusa opredeljuje tveganje 55-letnika za umrljivost v naslednjih desetih, 20 in 30 letih (10).

Raziskave ljudi, ki so dočakali visoko starost, kažejo, da imajo v krvi značilno večjo koncentracijo limfocitov B, predvsem naivnih limfocitov B (IgD+/CD27-). Večja koncentracija teh mladih celic odraža boljšo hematopoetsko zmožnost kostnega mozga in hkrati boljšo zmožnost imunskega odziva z natančnim, dobro uravnanim protitelesnim odzivom. Ljudje, ki doživijo veliko starost, imajo med 50. in 60. letom tudi manj avtoimunskih protiteles in manjši delež limfocitnih populacij, ki kažejo izčrpanost imunskega sistema (DNT, DNT, α/β -DNT) (10).

Nekatere epidemiološke raziskave ugotavljajo tudi večjo smrtnost pri starostnikih, okuženih z virusom citomegalije (CMV), povezava pa je še bolj značilna pri hkratni okužbi z virusom hepatitisa A ali B. Pri CMV-pozitivnih starostnikih je tveganje za umrljivost še nadalje povečano pri večjih titrih anti-CMV protiteles. Ti ljudje imajo značilno povečan nivo C-reaktivne beljakovine, več sladkorne bolezni in drugih kroničnih vnetnih bolezni. Okužbe z drugimi herpesvirusi (virus Epstein-Barr, virus herpesa simpleksa, virus varicella zoster) nimajo takega prognostičnega pomena za preživetje 50- do 60-letnikov kot okužba s CMV. Tak izjemen pomen odzivanja na CMV navaja na domnevo, da je okužba s CMV v naravnem okolju morda nekoč pomenila prednost za gostitelja, ki se je zaradi pozitivne imunostimulacije s kronično okužbo s CMV bolje ščitil pred drugimi okužbami. Obratno pa pri današnjih starostnikih taka okužba pomeni zgodnejše izčrpanje imunskega sistema in aktivacijo nepotrebnih vnetij, ki pospešujejo procese staranja (7, 9).

ZAKLJUČEK

Procesi staranja zajemajo večino telesnih funkcij, med poglavitnimi spremembami pa je tudi upad imunskih funkcij. Posledica je manjša zmožnost imunskega odziva na

cepljenje in okužbe ter večja ogroženost zaradi okužb in rakavih bolezni. Pri spremembah imunskega odziva prevladuje slabše delovanje limfocitov B in T zaradi manjše zmožnosti generativnih (primarnih) limfatičnih tkiv (kostni mozeg, timus). Tkivne spremembe in okvare pri starostniku spre-

menijo tudi uravnavanje vnetnega odziva, posledica je porušena homeostaza uravnavanja limfocitov T in B ter večja nagnjenost k neučinkovitim (okužbe) in nepravilnim (avtoimunost) imunskim odzivom pri starostniku.

LITERATURA

1. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013; 381 (9868): 752–62.
2. Ihan A. Imunski odziv v starosti. In: Kotnik-Kevorkijan B, ed. *Pristop k starostniku z okužbo: zbornik predavanj: strokovno srečanje z učnimi delavnicami*. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2015. p. 39–44.
3. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nature Rev Immunol*. 2013; 13 (12): 875–87.
4. Balzar S. Continuous dual resetting of the immune repertoire as a basic principle of the immune system function. *J Immunol Res* [internet]. 2017 [citirano 2017 Jun 12]; 2017: 3760238. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5299180/pdf/JIR2017-3760238.pdf>
5. Stervbo U, Pohlmann D, Baron U, et al. Age dependent differences in the kinetics of $\gamma\delta$ T cells after influenza vaccination. *PLoS ONE* [internet]. 2017 [citirano 2017 Jun 12]; 12 (7): e0181161. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5507438/pdf/pone.0181161.pdf>
6. Passtoors WM, van den Akker EB, Deelen J, et al. IL7R gene expression network associates with human healthy ageing. *Immun Ageing*. 2015; 12: 21–35.
7. Thomasini RL, Pereira DS, Pereira FSM, et al. Aged-associated cytomegalovirus and Epstein-Barr virus reactivation and cytomegalovirus relationship with the frailty syndrome in older women. *PLoS ONE* [internet]. 2017 [citirano 2017 Jun 12]; 12 (7): e0180841. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5507269/pdf/pone.0180841.pdf>
8. Holcar M, Goropevšek A, Ihan A, et al. Age-related differences in percentages of regulatory and effector T lymphocytes and their subsets in healthy individuals and characteristic STAT1/STAT5 signalling response in helper T lymphocytes. *J Immunol Res* [internet]. 2015 [citirano 2017 Jun 12]; 2015: 352934. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4615205/pdf/JIR2015-352934.pdf>
9. Chidrawar S, Khan N, Wei W, et al. Cytomegalovirus-seropositivity has a profound influence on the magnitude of major lymphoid subsets within healthy individuals. *Clin Exp Immunol*. 2009; 155 (3): 423–32.
10. Riley RL. Impaired B lymphopoiesis in old age: a role for inflammatory B cells. *Immunol Res*. 2013; 57 (1–3): 361–9.
11. Colonna-Romano G, Bulati M, Aquino A, et al. B cells in the aged: CD27, CD5, and CD40 expression. *Mech Ageing Dev*. 2003; 124 (4): 389–93.

Maja Rupnik¹, Sabina Horvat², Aleksander Mahnič³

S starostjo povezane spremembe v črevesni mikrobioti

Age-Associated Changes in the Gut Microbiota

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: črevesna mikrobiota, staranje

Črevesna mikrobiota je kompleksna mikrobna združba, ki naseljuje črevo in ima pomembno vlogo pri razvoju in zdravju. Starost je eden izmed dejavnikov, ki vplivajo na sestavo črevesne mikrobiote. Za starostnike je značilna zmanjšana pestrost, manjši delež skupin, ki so povezane s protivnetnimi učinki in produkcijo lahkohlapnih maščobnih kislin ter povišanim deležem patobiontov (stafilokoki, enterokoki, enterobakterije). Zaradi povezave črevesne mikrobiote z dolgoživostjo, razvojem s starostjo povezanih obolenj ter s povišano kolonizacijo z odpornimi bakterijami, se hitro razvija področje strategij za modulacijo črevesne mikrobiote pri starostnikih (specifični probiotiki in prebiotiki).

ABSTRACT

KEY WORDS: microbiota, aging

The gut microbiota is a complex microbial community which inhabits the gut environment and has an important role in host's development and health. Age is one of the factors associated with significant changes in the gut microbiota. In the elderly, changes include a decrease in diversity, a decrease of bacterial groups associated with anti-inflammatory effects and production of short chain fatty acids, and an increase of pathobionts (staphylococci, enterobacteria, enterococci). Because the gut microbiota is related with longevity, with age-associated disorders, and with colonization by resistant bacteria, targeted strategies (probiotics, prebiotics) for gut microbiota modulation in the elderly are currently developed.

¹ Red. prof. dr. Maja Rupnik, univ. dipl. biol., Oddelek za mikrobiološke raziskave, Center za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor; Katedra za mikrobiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; maja.rupnik@nlzoh.si

² Sabina Horvat, mag. mikrobiol., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

³ Aleksander Mahnič, mag. mikrobiol., Oddelek za mikrobiološke raziskave, Center za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

UVOD

Črevesna mikrobiota je kompleksna mikrobna združba, ki naseljuje črevo. Številčnost in sestava se spreminjata vzdolž prebavil (1). Področje raziskav črevesne mikrobiote se zaradi dosegljivosti metod sekvenciranja nove generacije izjemno hitro razvija, a je trenutno znanje omejeno na debelo črevo in sestavo bakterijske združbe. Zaradi težavnega vzorčenja ali zahtevnih in slabše razvitih metod analize slabo poznamo vlogo mikrobiote tankega črevesa, glivno, arhejsko in virusno mikrobioto ter funkcijsko pestrost celokupne mikrobiote tako na nivoju genov (metagenom) kot presnovkov (metabolom). Prav tako so samo delno poznani mehanizmi interakcije z gostiteljem.

Vendar kljub tem omejitvam tako populacijske raziskave kot tudi eksperimentalni modeli potrjujejo, da črevesna mikrobiota pomembno vpliva na razvoj in delovanje različnih organskih sistemov pri človeku in je pomemben dejavnik pri vzdrževanju zdravja (2, 3). Porušena mikrobiota (disbioza) pa je povezana z akutnimi in kroničnimi boleznimi (4). Čeprav ni zmeraj jasno, ali gre za vzročno ali posledično povezavo, se postopki, s katerimi načrtno spreminjamo sestavo črevesne mikrobiote, uspešno uporabljajo kot del zdravljenja (3–5).

Starost je eden od dejavnikov, ki izrazito vpliva na spremembe v črevesni mikrobioti, vendar je področje raziskav, ki se ukvarja z mikrobioto in staranjem, aktivno šele zadnjih nekaj let (6). Projekt ELDERMED se ciljno ukvarja z različnimi vidiki črevesne mikrobiote pri starostnikih, medtem ko imajo drugi večji projekti na zdravih prostovoljcih običajno vključene različne starostne skupine (FGFP – Belgian Flemish Gut Flora Project in LLDeep – Nizozemski LifeLines-DEEP study; TwinsUK Microbiota Project) (7–9). Različno obsežne raziskave na populaciji starostnikov ugotavljajo spremembe, povezane s pešanjem telesnih in kognitivnih sposobnosti, sestavo mikrobiote pri različnih skupinah, vključno s stoletniki, ali vpliv

različnih pristopov modulacije mikrobiote pri starostniku – običajno s probiotiki ali prebiotiki (9–14).

ČASOVNI POTEK SPREMEMB MIKROBIOTE S STAROSTJO

S starostjo povezane spremembe pri človeku lahko razdelimo na tri različno dolga obdobja. V prvih letih življenja je sestava mikrobiote zelo specifična in prevladujejo bifidobakterije. Nato se do tretjega leta starosti vzpostavi »odrasla« mikrobiota, v kateri prevladujejo predstavniki debel *Bacteroidetes* in *Firmicutes*. Takšna mikrobiota je značilna za posameznika, vendar se lahko začasno ali trajno spremeni zaradi življenjskega stila, prehrane, bolezni ali zdravil. Vse našteto ter fiziološke spremembe pa vplivajo tudi na spremembe mikrobiote v tretjem obdobju, povezanim s staranjem. Prehod med odraslo in starostniško mikrobioto je postopen (10). Posamezne raziskave lahko velike razlike ugotovijo že pri skupinah posameznikov, starih 60 let in več, ali pa šele pri skupinah, starih 80 let in več (6, 11).

SPREMENJENA SESTAVA IN FUNKCIONALNE ZNAČILNOSTI ČREVESNE MIKROBIOTE PRI STAROSTNIKU

Črevesna mikrobiota se med posamezniki znotraj vseh starostnih skupin razlikuje, ta interindividualna raznolikost pa je še posebej izrazita pri starostnikih.

Značilnost mikrobiote starostnikov je upad mikrobne raznolikosti in sprememba sestave, kar ima za posledico spremenjeno funkcijo črevesne mikrobiote (10, 12, 15). Močno je zmanjšana sposobnost razgradnje ogljikovih hidratov, kar posledično vpliva na slabšo zastopanost skupin, ki bi iz nastalih produktov izdelovale lahkohlapne maščobne kisline (butirat, acetat, propionat, laktat), pomembne za pravilno delovanje črevesnega epitela in različnih organov. Poveča se sposobnost proteolitične razgradnje, kar vodi do škodljivih produktov, prisotnost

katerih povečuje poškodbe epitela in spodbuja provnetne mehanizme (16).

Zmanjšana mikrobna pestrost je v številnih raziskavah tudi značilno povezana z večjo fragilnostjo oz. slabšo kakovostjo življenja starostnikov (9, 10).

Pri starostnikih je opazna spremenjena sestava pripadnikov debela *Firmicutes*. Zmanjša se prisotnost ali delež vrst, ki so pomembne pri uravnavanju in zmanjšanju vnetnih procesov in izdelujejo koristne lahkohlapne maščobne kisline (*Clostridium cluster* XIVa, *Faecalibacterium prausnitzii*) (9, 12, 17). Raziskave se razlikujejo v zaznavanju deležev predstavnikov debela *Bacteroidetes* in *Actinobacteria* (rod *Bifidobacterium*). Kot bo opisano v nadaljevanju, pa vse raziskave poročajo o porastu deleža patobiontov. To so endogeni komenzalni mikroorganizmi, ki ob spremembah v ekosistemu lahko povzročijo bolezen (2, 3).

STAROSTNIK, ČREVESNA MIKROBIOTA IN OKUŽBE

Tako kot pri vseh starostnih skupinah tudi pri starostnikih črevesna mikrobiota vpliva na številne procese. Med njimi so najbolj poznani vplivi na delovanje imunskega sistema, saj je staranje povezano s povečevanjem obsega vnetnih procesov (angl. *inflammation*). Zaradi vpliva na imunost in vpliva na propustnost črevesnega epitela ter zmanjšane kolonizacijske odpornosti pa je črevesna mikrobiota povezana tudi z okužbami prebavil ter drugih tarčnih organov (okužbe sečil, pljučnice) (12, 18).

Ena od značilnosti spremenjene mikrobiote pri starostniku je tudi prisotnost ali povečan delež streptokokov, stafilokokov, enterokokov in enterobakterij. Njihova prisotnost skupaj z večjo izpostavljenostjo antibiotikom povečuje možnost za razvoj antibiotične odpornosti in nato dolgotrajne kolonizacije. Po drugi strani lahko sklepamo, da bodo v bolnišničnem okolju prisotni večkratno odporni sevi iz teh skupin lažje kolonizirali črevo starostnika. V svoji

raziskavi enterokokov pri hospitaliziranih in nehospitaliziranih osebah so Tedim in sodelavci pokazali, da so različni enterokoki močno zastopani pri osebah različne starosti, vendar je bila kolonizacija z *Enterococcus faecium* (občutljivih in odpornih na ampicilin) značilno večja pri starejših od 60 let (19).

MOŽNOSTI TERAPEVTSKE MODULACIJE ČREVESNE MIKROBIOTE PRI STAROSTNIKU

Vplivi med gostiteljem in mikrobioto so obojestranski. S staranjem gostitelja se spreminjajo številni dejavniki, ki vplivajo na mikrobioto (npr. aktivnost imunskega sistema, peristaltika). Vendar je tudi sestava črevesne mikrobiote povezana z dolgoživostjo, kar je opazil že Metchnikoff (16). S poskusi na živalskih modelih so dokazali direktno povezavo med določenimi bakterijami in pozitivnimi ali negativnimi učinki na dolgoživost (10, 20). Prav tako lahko mikrobiota poslabša stanje pri nekaterih s starostjo povezanih boleznih, npr. neurodegenerativnih boleznih (15).

Cilj modulacije črevesne mikrobiote pri starostniku je predvsem izboljšanje kakovosti življenja z vplivom na procese, ki povečujejo obolenost, pešanje funkcij in s tem prehod v fragilnost. Modulacija mikrobiote naj bi vplivala na protivnetno delovanje, povečano produkcijo butirata in drugih lahkohlapnih maščobnih kislin, izboljšanje kognitivnih funkcij ter izboljšanje kolonizacijske odpornosti.

Nekateri pristopi za modulacijo (dieta, vključno s prehranskimi dopolnili, prebiotiki, probiotiki, antibiotiki, fekalna transplantacija) so pri vseh starostnih skupinah že dobro uveljavljeni ali so vsaj na nivoju kliničnih raziskav, medtem ko so drugi šele v zgodnejših fazah razvoja in v kliničnih raziskavah manjšega obsega (psihobiotiki, kompleksni probiotiki, fagna terapija, postbiotiki s sestavinami mikrobne celice) (4, 5).

Pri starostnikih se večina raziskav nanaša predvsem na probiotike in prebiotike (6, 13, 14).

RAZISKAVE MIKROBIOTE PRI STAROSTNIKI V SLOVENIJI

V Sloveniji smo v okviru raziskave kolonizacije oskrbovancev domov starejših občanov (DSO) z bakterijo *Clostridium difficile* naredili tudi obširno analizo črevesne mikrobiote. V raziskavo je bilo vključenih 85 oskrbovancev treh DSO v starosti 60–85 let. Podobno kot drugi smo tudi mi ugotovili izjemno raznolikost med posamezniki; npr. deblo *Firmicutes* je pri različnih posameznikih predstavljalo od 20–98 % vseh bakterij, deblo *Actinobacteria* od 0,1–38 %, deblo *Bacteroidetes* od 0–38 %. Različna starost se ni povezovala z značilnimi spremembami v črevesni mikrobioti. Rezultati omenjene raziskave še niso bili objavljeni.

Prav tako na Oddelku za mikrobiološke raziskave Centra za medicinsko mikrobiologijo Maribor, NLZOH poteka raziskava mikrobiote pri zdravih prostovoljcih. Med 188 osebami jih je 21 starih 65 let in več. Starost je, poleg spola in prehrabnih navad, najboljše ločevala med različnimi vzorci

sestave mikrobiote. S povišano starostjo smo pokazali porast v deblu *Firmicutes* ter upad v deblih *Verrucomicrobia* ter *Actinobacteria* kot tudi celokupni mikrobní raznolikosti. V primeru raziskave črevesne mikrobiote pri hospitaliziranih bolnikih (n = 127) smo podobno kot v primeru oskrbovancev v DSO pokazali visoko pestrost med posamezniki, pri čemer k sestavi mikrobné združbe v večji meri vpliva bolezensko stanje, medtem ko se vpliv starosti in spola v večji meri izgubi.

ZAKLJUČEK

Črevesna mikrobiota pri starostniku se razlikuje od mikrobiote odraslih v zmanjšani pestrosti, drugačni razporeditvi pomembnejše zastopanih skupin in izredno velikih razlikah med osebami. Tudi pri starostniku pa je povezana z nastankom in potekom bolezni ali s kolonizacijo z bakterijskimi skupinami kot so enterokoki ali enterobakterije, ki so pogosto lahko večkratno odporni. Cilj modulacije črevesne mikrobiote pri starostniku je predvsem izboljšanje kakovosti življenja z vplivom na procese, ki povečujejo obolevnost, pešanje funkcij in s tem prehod v fragilnost.

LITERATURA

1. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14 (1): 20–32.
2. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med.* 2016; 375 (24): 2369–79.
3. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 2016; 65 (2): 330–9.
4. Walker AW, Lawley TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacol Res.* 2013; 69 (1): 75–86.
5. Vieira AT, Fukumori C, Ferreira CM. New insights into therapeutic strategies for gut microbiota modulation in inflammatory diseases. *Clin Transl Immunology.* 2016; 5 (6): 87.
6. Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016; 19 (1): 26–30.
7. ELDERMET project [internet]. Cork: University College Cork; c2012–2013 [citirano 2017 Aug 24]. Dosegljivo na: <http://eldermet.ucc.ie/>.
8. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Microbiome.* 2016; 352 (6285): 560–4.
9. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med.* 2016; 8 (1): 8.
10. O'Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science.* 2015; 350 (6265): 1214–5.
11. Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE.* 2010; 5 (5): 10667.
12. Biagi E, Candela M, Turroni S, et al. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol Res.* 2013; 69 (1): 11–20.
13. Miller LE, Lehtoranta L, Lehtinen MJ. The effect of *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* HN019 on cellular immune function in healthy elderly subjects: systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017; 9 (3): 191.
14. Salazar N, Arboleya S, Valdés L, et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet.* 2014; 5: 406.
15. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: a player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev.* 2017; 35: 36–45.
16. Brüssow H. Microbiota and healthy ageing: observational and nutritional intervention studies. *Microb Biotechnol.* 2013; 6 (4): 326–34.
17. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012; 488 (7410): 178–84.
18. Zapata HJ, Quagliariello VJ. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63 (4): 776–81.
19. Tedim AP, Ruiz-Garbajosa P, Corander J, et al. Population biology of intestinal *Enterococcus* isolates from hospitalized and nonhospitalized individuals in different age groups. *Appl Environ Microbiol.* 2015; 81 (5): 1820–31.
20. Heintz C, Mair W. You are what you host: microbiome modulation of the aging process. *Cell.* 2014; 156 (3): 408–11.

Breda Zakotnik¹, Marta Grgič Vitek²

Cepljenje za bolj zdravo starost

Vaccination for a Healthier Old Age

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cepljenje, starostnik, ostarelost imunskega sistema, priporočila za cepljenje

Nalezljive bolezni so pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti pri starejših ljudeh. S pomočjo cepljenj lahko ostanejo ljudje bolj zdravi tudi v starosti. Imunski odziv in učinkovitost večine cepiv sta pri starejših slabša zaradi s starostjo pogojenih sprememb v imunskem sistemu. V Sloveniji starejšim priporočamo cepljenje proti gripi, pnevmokoknim okužbam, pasavcu in tetanusu ter enkrat v odrasli dobi cepljenje proti oslovskemu kašlju.

ABSTRACT

KEY WORDS: vaccination, elderly, immunosenescence, recommendations for vaccinations

Infectious diseases represent a major cause of morbidity and mortality in older adults. Vaccination is an important tool for keeping people healthier in old age. Most vaccines are less immunogenic and less efficient in the elderly because of age-related changes in the immune system. Vaccinations against influenza, pneumococcal diseases, herpes zoster, and tetanus are recommended for the elderly in Slovenia. Vaccination against pertussis is suggested once in adult life.

¹ Prim. mag. Breda Zakotnik, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; breda.zakotnik@kclj.si

² Dr. Marta Grgič Vitek, dr. med., Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana

UVOD

Cepljenje se je izkazalo kot izjemno učinkovit javnozdravstveni ukrep, ki je pomembno prispeval k izboljšanju splošnega zdravstvenega stanja prebivalstva, predvsem k zmanjšanju obolenosti in posledične invalidnosti ter smrtnosti zaradi nekaterih hudih nalezljivih bolezni. Veliko cepiv je bilo razvitih in namenjenih predvsem za cepljenje otrok, tudi programi za cepljenje otrok so v večini držav dobro vpeljani (1). V Sloveniji je cepljenje otrok po zakonu obvezno, zato je tudi precepljenost pri otrocih večinoma dobra – za večino obveznih cepljenj več kot 90 % (2). Veliko slabše pa se izvaja cepljenje pri drugih skupinah prebivalcev. Priporočila za cepljenje odraslih so usmerjena predvsem na skupine z večjim tveganjem za okužbe, kot so npr. bolniki z nekaterimi osnovnimi boleznimi, ali pa na poklicne skupine, kot so npr. zdravstveni delavci, ter na cepljenja pred potovanji (3). S slabo precepljenostjo pri starostnikih se srečujejo tudi v drugih evropskih državah (4).

Z izboljšanjem življenjskih razmer in napredkom medicine se je v zadnjih desetletjih izrazito podaljšala življenjska doba. Tako se povsod po svetu, kot tudi v Sloveniji, v zadnjih desetletjih izrazito povečuje delež starostnikov, tj. oseb, starih 65 let ali več. Po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije je bilo pri nas v letu 2015 kar 17,9 % prebivalcev starih 65 let ali več. Po napovedih pa bo do leta 2050 v to starostno skupino spadala skoraj tretjina prebivalcev (5). Vzdrževanje dobrega zdravstvenega stanja starostnikov je zato pomemben javnozdravstveni izziv. Okužbe so pri starostnikih pomemben vzrok obolenosti in umrljivosti. Pravilna in pravočasna diagnoza okužb je pri starostnikih težja, saj se na okužbe pogosto odzivajo drugače kot mlajši odrasli in je klinična slika okužb pogosto drugačna, zabrisana. Večji izziv zaradi večje odpornosti mikrobov in slabšega odziva na protimikrobna zdravila predstavlja tudi zdravljenje. Starostniki so zato pomembna

ciljna skupina za preprečevanje okužb, predvsem s cepljenjem (6).

ODZIV NA OKUŽBE IN CEPIVA PRI STAROSTNIKI

Dokazano je, da so s staranjem organizma povezane tudi spremembe v delovanju imunskega sistema. Prizadeti sta tako naravna kot pridobljena specifična imunost, kar vodi v slabše obvladovanje vnetij, kronična vnetja, povečano pojavnost avtoimunih in rakavih bolezni ter večjo dovzetnost za različne vrste okužb. K zmanjšanju delovanja imunskega sistema pripomore tudi slabša prehranjenost, predvsem pomanjkanje beljakovin in mikrohranil. Dovzetnost za okužbe se še poveča zaradi oslabilve zaščitnih mehanizmov (oslabljen refleks kašlja, stanjšanje kože in sluznic, anatomske in funkcionalne spremembe genitourinarnega trakta itd.), kar omogoča poselitev ali vdor patogenih mikroorganizmov (6). Dejavnika okolja, ki povečata možnost okužbe, pa sta pogostejše bolnišnično zdravljenje in bivanje v ustanovah za kronično nego.

Pri starostnikih je odziv imunskega sistema na cepiva slabši, posledično pa je slabša tudi učinkovitost cepljenja. Glavni vzrok je okrnjena sposobnost starostnikovega imunskega sistema, da se odziva na nove antigene, pogosteje ostajajo aktivirane stare spominske celice (7).

CEPLJENJA, PRIPOROČENA PRI STAREJŠIH ODRASLIH OSEBAH

V programih številnih držav vsem starejšim odraslim, tudi tistim brez pridruženih osnovnih bolezni, priporočajo cepljenja proti gripi, pnevmokoknim okužbam, herpes zosteru in cepljenje s kombiniranim cepivom proti tetanusu, davici ter ponekod tudi proti oslovskeemu kašlju. Nekatera priporočila se razlikujejo glede na starost (50, 60 ali 65 let), po kateri se cepljenja priporočajo (3, 4, 8). Ostala cepljenja kot npr. proti klopnemu meningoencefalitisu, hepatitisu A in B ter meningokokom se priporočajo, tako kot pri

vseh odraslih, glede na verjetnost izpostavitve okužbi (3).

Uvajanje programov cepljenja za starostnike v številnih državah je na Nizozemskem spodbudilo raziskavo o bremenu, ki ga predstavljajo gripa, pnevmokokne okužbe, oslovski kašelj in herpes zoster za starejšo populacijo. Izkazalo se je, da so pri starostnikih največje breme v obdobju 2010–2013 predstavljale pnevmokokne okužbe, predvsem zaradi visoke umrljivosti, sledila je gripa, breme herpes zostra in oslovskega kašlja pa je bilo relativno majhno (9).

V Sloveniji priporočamo vsem starejšim od 65 let, ne glede na pridružene bolezni, sezonsko cepljenje proti gripi in cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, osebam starejšim od 60 let cepljenje proti herpes zostru, vsem odraslim, ne glede na starost, pa obnovitvena cepljenja proti davici in tetanusu, ki naj se enkrat v odrasli dobi opravi s kombiniranim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskega kašlju (acelularno z zmanjšano vsebnostjo davičnega in pertusisnega toksoida dTap). Posebnih priporočil za cepljenje starejših oseb nimamo. V navodilih za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili, ki izide s posodobitvami vsako leto, so priporočila za cepljenje starejših oseb vključena v poglavju Cepljenje

in zaščita s specifičnimi imunoglobulini za ostale prebivalce (3). Priporočena cepljenja so navedena v tabeli 1.

CEPLJENJE PROTI GRIPI

Gripa in z njo povezani zapleti predstavljajo pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti pri starostnikih. Večina smrti, povezanih z gripo, nastopi pri osebah, starejših od 65 let (10). Priporočila za cepljenje proti gripi so v razvitem svetu enotna – povsod priporočajo vsakoletno cepljenje skupin z večjim tveganjem za težak potek bolezni in zaplete, med katere spadajo tudi starostniki. Kljub temu je delež starejših oseb cepljenih proti gripi v večini držav nižji od postavljenih ciljev Svetovne zdravstvene organizacije (75 %). V državah Evropske unije je bil (po podatkih Organizacije za gospodarsko sodelovanje in razvoj) delež cepljenih v letu 2014 v povprečju okrog 50 %, največji je bil v Združenem kraljestvu (72,8 %) in na Nizozemskem (72 %), najmanjši v Estoniji (1,4 %), v Sloveniji pa je bil le 11 % in se iz leta v leto zmanjšuje. Nizka precepljenost je predvsem posledica zaznane slabše učinkovitosti cepiva, skrbi glede varnosti cepiva ter premajhne osveščenosti in nepoznavanja priporočil med bolniki in zdravniki (11).

Tabela 1. Priporočena cepljenja za starostnike v Sloveniji. ZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, KCP-13 – konjugirano cepivo proti pnevmokoknim okužbam, PCP-23 – polisaharidno cepivo proti pnevmokoknim okužbam, T – cepivo proti tetanusu, dT – cepivo proti davici in tetanusu, dTap – acelularno cepivo proti davici, tetanusu in oslovskega kašlju z zmanjšano vsebnostjo davičnega in pertusisnega toksoida.

Cepivo	Starost prejelnika (leta)	Shema cepljenja	Revakcinacija	Plačilo
Inaktivirano cepivo proti gripi	> 65	enkrat letno	/	ZZS – le cepivo
KCP-13	> 65	enkrat	/	samoplačniško
PCP-23	> 65	enkrat	/	samoplačniško
T ali dT	vsi odrasli (> 19)	manjkajoči odmerki oz. necepljeni trikrat	čez 10 let	ZZS
dTap	vsi odrasli (> 19)	enkrat	/	samoplačniško
Cepivo proti pasavcu	> 60	enkrat	/	samoplačniško

Cepiva proti gripi so tradicionalno trivalentna proti trem sevom: dvema sevoma virusa gripe tipa A (podtipa H1N1 in H3N2) in enemu sevu virusa gripe tipa B (Victoria ali Yamagata). Počasi postajajo dostopna novejša štirivalentna cepiva proti dvema sevoma virusa gripe tipa A ter dvema sevoma virusa gripe tipa B (Victoria in Yamagata). Razvili so tudi cepiva z večjo imunogenostjo: visokoodmerno trivalentno cepivo, namenjeno starejšim, intradermalno cepivo, adjuvantno sezonsko cepivo za starejše, medtem ko je živo, atenuirano cepivo namenjeno otrokom in mlajšim odraslim (11). V Sloveniji je že nekaj zadnjih sezon na voljo le običajno trivalentno cepivo, v prihajajoči sezoni (2017/18) bo predvidoma na voljo štirivalentno cepivo.

V številnih državah vsako sezono potekajo študije uspešnosti cepiva proti gripi, tako med sezono gripe kot po zaključenih sezonah. Te študije večinoma pokažejo določeno stopnjo zaščite, ki je odvisna od ujemanja s krožečimi sevi ter od imunosti in starosti cepljene osebe. Po cepljenju le 40–60 % zdravih starejših oseb tvori zaščitna protitelesa, odzivi so še slabši pri starejših od 70 let (12). Kljub manjši učinkovitosti cepiva proti gripi v primerjavi z drugimi cepivi, strokovnjaki s tega področja in tudi Svetovna zdravstvena organizacija menijo, da je vsakoletno cepljenje proti gripi najuspešnejša strategija za preprečevanje te bolezni (13, 14). Čeprav vsa priporočila poudarjajo pomen cepljenja starostnikov, še vedno poteka razprava, kolikšna je resnična korist te strategije za starostnike (15). Večinoma dokazi kažejo, da cepiva proti gripi nudijo določeno zaščito pred gripo tudi starejšim (15–18). Cepljenje sicer manj vpliva na zbolevanje za gripo, se pa pomembno zmanjša število hospitalizacij in smrti zaradi gripe in pljučnice.

Slovenska priporočila za cepljenje starejših proti gripi so usklajena s priporočili ostalih evropskih in nadnacionalnih zdravstvenih organizacij (19, 20). Tudi v Sloveni-

ji posebej priporočamo cepljenje proti gripi vsem starostnikom (starejšim 65 let in več, stroške cepiva krije Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije) ne glede na pridružene bolezni, enako tudi kroničnim bolnikom ne glede na starost, cepljenje proti gripi pa je priporočeno tudi vsem ostalim odraslim, vendar je zanje samoplačniško (3).

CEPLJENJE PROTI PNEVMOKOKNIM OKUŽBAM

Pnevmokokne okužbe, predvsem pljučnice in invazivne okužbe, so pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti pri starostnikih. Ti imajo (poleg otrok, mlajših od dveh let) najvišjo pojavnost invazivnih pnevmokoknih okužb in najvišjo stopnjo smrtnosti, ki pri starejših od 65 let narašča preko 20 % (21).

Dve vrsti cepiv proti pnevmokoknim okužbam sta registrirani za uporabo pri starostnikih v svetu in pri nas. Polisaharidno cepivo, ki ščiti proti 23 serotipom pnevmokokov (PCP-23), je dostopno že več kot 30 let. Konjugirano cepivo, ki ščiti proti 13 serotipom pnevmokokov (KCP-13), pa je za starejše registrirano šele od leta 2011. Meta analiza iz leta 2013 kaže, da PCP-23 učinkovito preprečuje invazivne pnevmokokne okužbe pri odraslih, vendar je pri starostnikih imunogenost in učinkovitost slabša (22). Nizozemska randomizirana študija CAPITA, ki je vključila okrog 85.000 starejših (≥ 65 let), je pokazala, da KCP-13 zaščiti 75 % cepljenih pred invazivnimi pnevmokoknimi okužbami in 46 % cepljenih pred pnevmokoknimi pljučnicami, povzročeni s serotipi, ki jih vsebuje cepivo (23).

Kot kaže raziskava iz leta 2014, so priporočila za cepljenje proti pnevmokoknim okužbam zelo kompleksna in se po evropskih državah precej razlikujejo (24). Veliko držav sledi ameriškim priporočilom, ki starejšim od 65 let, ne glede na pridružene bolezni, svetujejo cepljenje z obema vrstama cepiv (25). Tudi v Sloveniji priporočamo cepljenje proti pnevmokoknim okužbam

z obema vrstama cepiv vsem osebam, starim 65 let in več, ne glede na pridružene bolezni, vendar je tako cepljenje samoplačniško. Stroške cepljenja za osebe z okrnjeno imunostjo pa, ne glede na starost, krije obvezno zdravstveno zavarovanje za obe cepivi. V naših priporočilih svetujemo, da se starejše najprej cepi s KCP-13, z najmanj osem tedenskim presledkom pa nato še s PCP-23. Če je starostnik najprej prejel PCP-23, naj bo presledek do konjugiranega cepiva najmanj eno leto (26). Ameriška priporočila pa po novem pri starostnikih priporočajo enoletni presledek med cepivoma ne glede na vrstni red cepiv (25). Če je oseba prejela PCP-23 zaradi večjega tveganja za pnevmokokno okužbo že pred 65. letom starosti, naj bo po 65. letu najprej cepljena s KCP-13, najmanj pet let po zadnjem odmerku PCP-23 pa še enkrat (revakcinacija) s tem cepivom. Sicer revakcinacija s PCP-23 pri starostnikih ni priporočljiva, prav tako ni priporočljiva revakcinacija s KCP-13. Sočasno cepljenje s cepivom proti pnevmokoknim okužbam in s cepivom proti gripi je varno in ne zmanjša pomembno učinkovitosti pnevmokoknega cepiva, zato se cepiva lahko dajeta sočasno (25–27).

CEPLJENJE PROTI TETANUSU, DAVICI IN OSLOVSKEMU KAŠLJU

Kljub temu, da je cepivo proti tetanusu na razpolago že od leta 1923, se s tetanusom še vedno srečujemo. V Evropi so v obdobju med 2009 in 2014 zabeležili povprečno 161 primerov tetanusa na leto, večinoma pri osebah, starejših od 65 let, in necepljenih (28). Cepljenje proti tetanusu je bilo pri nas vključeno v obvezno cepljenje otrok leta 1951, med starejšo populacijo pa je še vedno precej necepljenih. V Sloveniji je bilo v letih 2006–2015 skupno prijavljenih 19 bolnikov, s povprečno letno pojavnostjo 0,1/100.000 prebivalcev letno. V letu 2014 smo imeli v Sloveniji celo najvišjo obolevnost za tetanusom v Evropski uniji (0,3/100.000 prebivalcev). Skupno je zbolelo šest bolnikov,

od tega je bilo pet starejših od 70 let, najverjetneje necepljenih, en bolnik je umrl (29).

S cepljenjem proti davici smo v Sloveniji začeli leta 1937, zadnji primer davice pa smo imeli leta 1967. V Evropi se vsako leto pojavi še po nekaj primerov davice (30).

Svetovna zdravstvena organizacija priporoča osnovno cepljenje proti tetanusu in davici ter redne poživitvene odmerke skozi celo življenje. V Sloveniji je shema cepljenja podobna kot v večini evropskih držav. Osnovno cepljenje proti tetanusu se opravi s štirimi odmerki, ki jih otroci prejmejo do drugega leta starosti, nato prejmejo še dva poživitvena odmerka do 17. leta (3). Za razliko od zahodnoevropskih držav so ta cepljenja pri nas obvezna, precepljenost pri otrocih pa okrog 95 % (2). Pri osebah, ki niso bile cepljene v zgodnjem otroštvu, se osnovno cepljenje izvede s tremi odmerki. Kasneje so priporočeni poživitveni odmerki cepiva proti tetanusu na vsakih deset let (3). V nekaterih evropskih državah priporočil za cepljenje odraslih proti tetanusu sploh nimajo. Le nekaj držav pa za starostnike posebej priporoča bodisi krajše intervale med poživitvenimi odmerki (Avstrija, Francija) ali dodatne odmerke (Španija, Hrvaška). Podatki o precepljenosti proti tetanusu med odraslimi prebivalci so zelo skopi, znani so le za šest evropskih držav, precepljenost pa se giblje med 61 % in 74 % (31).

Za cepljenje odraslih uporabljamo monovalentno cepivo proti tetanusu (T) oz. kombinirani cepivi proti davici in tetanusu (dT) ali dTap. Cepiva so učinkovita in varna tudi za starostnike. Po podatkih iz različnih evropskih držav v starejših starostnih skupinah 12–70 % ljudi nima zaščitnih protiteles proti tetanusu, še večji je delež tistih, ki nimajo zaščitnih protiteles proti davici. Po poživitvenem odmerku so sicer dosežene zaščitne koncentracije protiteles proti tetanusu tudi pri starejših od 65 let, vendar pa so dosežene vrednosti nižje in tudi hitreje upadajo kot pri mlajših, koncentracija zaščitnih protiteles pa je obratno

sorazmerna s časom, ki je pretekel od predhodnega odmerka. Zato so redni pozitivni odmerki skozi vse življenje pomembni, ker vzdržujejo stalno zaščito proti tetanusu in davici, obenem pa so pri starejših ključni za dober imunski odziv na pozitivni odmerek (31).

V zadnjih letih večinoma povsod, tudi pri nas, priporočamo uporabo kombinirane cepiva dT ali dTap, kajti posamezni primeri davice se še vedno pojavljajo, ob padcu precepljenosti pa lahko sledi epidemija (3, 30). Oslovski kašeljski virus se še v večjem obsegu pojavlja povsod v obliki izbruhov, rezervoar bolezni pa predstavljajo tudi starostniki, saj je pri njih bolezen pogosto neprepoznana (29). Cepivo dTap se je pri starejših od 65 let v več študijah izkazalo kot dobro imunogeno, omogoča enako dober protitelesni odziv za tetanus in davico kot cepivo dT, za oslovske kašeljske pa enako dober protitelesni odziv, kot ga dosežemo pri dojenčkih po treh odmerkih (32). Tudi pri nas priporočamo odraslim enkrat pozitivni odmerek z dTap cepivom, vendar je to cepljenje samoplačniško, medtem ko je cepljenje s cepivoma T ali dT plačano iz sredstev obveznega zavarovanja (3). V primeru poškodbe oz. onesnažene rane, ki bi lahko privedla do okužbe, pri starostnikih ukrepamo enako kot pri vseh ostalih, glede na predhodni cepilni status (33).

CEPLJENJE PROTI PASAVCU

Povprečna pojavnost pasavca v Sloveniji je 200/100.000 prebivalcev letno, s starostjo pojavnost narašča. Pri starejših od 75 let je štirikrat pogostejši kot pri mlajših od 45 let. Glavnina bolnikov je starejša od 60 let (29). Najpogostejši in najhujši zaplet je postherpetična nevralgija, ki je pri starejših pogostejša, dolgotrajnejša in se težje zdravi. Do pojava pasavca pride zaradi notranje reaktivacije virusa varicеле zostra (VZV), kar je posledica s staranjem povzročene upadanja specifične T-celične imunosti (34). Živo oslabiljeno cepivo proti pasavcu deluje kot pozitivni odmerek, spodbudi nam-

reč porast predhodno obstoječe specifične celične imunosti, kar prepreči reaktivacijo virusa.

Cepivo proti pasavcu vsebuje isti sev VZV kot cepivo proti noricam (sev Oka); ker pa se pri starostnikih pričakuje slabši imunski odziv na cepivo, je vsebnost virusnih delcev v cepivu proti pasavcu 14-krat večja kot v cepivu proti noricam (35).

Cepivo zmanjša pojavnost herpes zostra za 51 % ter pojavnost postherpetične nevralgije za 67 % (35). Ugoden vpliv cepljenja z manjšim pojavljanjem pasavca so opazili tudi pri imunsko oslabilih bolnikih. Cepi se z enim odmerkom, zaščita pa traja vsaj pet let. Zaenkrat ni znano, če bodo potrebni pozitivni odmerki.

V fazi kliničnih preizkušanj je novo cepivo, ki vsebuje le delček virusa, ki je najbolj antigen (glikoprotein E) in spodbudi VZV-specifičen CD4+ (angl. *cluster of differentiation*) T-celičen odziv, vsebuje pa tudi bolj aktiven adjuvans AS01 (36).

Pri nas se od leta 2016 cepljenje priporoča starejšim od 60 let, ne glede na to, ali so preboleli norice (3). Cepijo se lahko tudi tisti, ki so že imeli herpes zoster, vendar ne dokler so prisotne kožne spremembe in vsaj dva dni po tem, ko zaključijo protivirusno zdravljenje. Imunsko oslabilim se cepljenje praviloma odsvetuje. Lahko pa cepimo osebe pred presaditvami organov oz. pred uvedbo zdravljenja, ki povzroči imunsko oslabelelost. Cepljenje proti herpes zostru je zaenkrat samoplačniško (37).

OSTALA CEPLJENJA

Ostala cepljenja se pri starostnikih priporočajo enako kot pri vseh odraslih – glede na izpostavljenost okužbi oz. glede na osnovno bolezen. Izjema je cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu, pri katerem priporočamo pri starejših od 50 let (cepivo Encepur) oz. 60 let (cepivo FSME IMMUN) pozitivne odmerke na vsaka tri leta (ostali odrasli na pet let), zaradi pričakovanega hitrejšega upadanja zaščitnih protiteles (38).

ZAKLJUČEK

Ker je znano, da se imunski sistem starejših oseb slabše odziva, potrebujemo cepiva, ki bodo bolj imunogena. Raziskave potekajo z učinkovitejšimi adjuvansi, večjimi odmerki antigenov, drugačnimi načini dajanja (intradermalno). Vendar pa bi tudi programi in priporočila za cepljenje starostnikov

morali dobiti enako pomembno mesto, kot ga imajo programi za cepljenje otrok, saj so starejši tako kot otroci za okužbe najbolj dovzetna in občutljiva skupina. Najbolj pomembno pa je izvajanje teh programov, zato je potrebno osveščanje strokovne in laične javnosti o pomenu cepljenja pri starostnikih.

LITERATURA

1. World Health Organization; United Nations Children's Fund. Global immunization vision and strategy 2006–2015. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Poročila o izvajanju cepljenja v Sloveniji 2015 [internet]. Ljubljana: NIJZ; c2014 [citirano 2017 Jul 15]. Dosegljivo na: <http://nijz.si/cepljenje/>
3. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili 2017 [internet]. Ljubljana: NIJZ; c2014 [citirano 2017 Jul 15]. Dosegljivo na: <http://nijz.si/cepljenje/>
4. Michel JP. Updated vaccine guidelines for aging and aged citizens of Europe. *Expert Rev Vaccines*. 2010; 9 (Suppl 3): 7–10.
5. Statistični urad Republike Slovenije. Demografski podatki [internet]. Ljubljana: SURS [citirano 2017 Jul 18]. Dosegljivo na: http://pxweb.stat.si/pxweb/Database/Dem_soc/Dem_soc.asp
6. Yoshikawa TT, Norman DC. Geriatric infectious diseases: current concepts on diagnosis and management. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65 (3): 631–41.
7. Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. Vaccines for the elderly. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (Suppl 5): 100–8.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years and older, United States, 2017 [internet]. Atlanta: CDC [citirano 2017 Jul 15]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>
9. Kristensen M, van Lier A, Eilers R, et al. Burden of four vaccine preventable diseases in older adults. *Vaccine*. 2016; 34 (7): 942–9.
10. Matias G, Taylor R, Haguinet F, et al. Estimates of mortality attributable to influenza and RSV in the United States during 1997–2009 by influenza type or subtype, age, cause of death and risk status. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014; 8 (5): 507–15.
11. Loubet P, Loulergue P, Galtier F, et al. Seasonal influenza vaccination of high-risk adults. *Expert Rev Vaccines*. 2016; 15 (12): 1507–18.
12. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006; 24 (8): 1159–69.
13. Nicoll A, Sprenger M. Low effectiveness undermines promotion of seasonal influenza vaccine. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13 (1): 7–9.
14. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012; 87 (47): 461–76.
15. Trucchi C, Paganino C, Orsi A, et al. Influenza vaccination in the elderly: why are the overall benefits still hotly debated? *J Prev Med Hyg*. 2015; 56 (1): E37–E43.
16. Darvishian M, Bijlsma MJ, Hak E, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14 (12): 1228–39.

17. Chen Q, Griffin MR, Nian H, et al. Influenza vaccine prevents medically attended influenza-associated acute respiratory illness in adults aged ≥ 50 years. *J Infect Dis.* 2015; 211 (7): 1045–50.
18. Fry AM, Kim IK, Reed C, et al. Modeling the effect of different vaccine effectiveness estimates on the number of vaccine-prevented influenza-associated hospitalizations in older adults. *Clin Infect Dis.* 2014; 59 (3): 406–9.
19. Mereckiene J, Cotter S, Weber JT, et al. Influenza A(H1N1)pdm09 vaccination policies and coverage in Europe. *Euro Surveill.* 2012; 17 (4).
20. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. *MMWR Recomm Rep.* 2016; 65 (5): 1–54.
21. Chi RC, Jackson LA, Neuzil KM. Characteristics and outcomes of older adults with community-acquired pneumococcal bacteremia. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54 (1): 115–20.
22. Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (1): CD000422.
23. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015; 372 (12): 1114–25.
24. Castiglia P. Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe. *Adv Ther.* 2014; 31 (10): 1011–44.
25. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63 (37): 822–5.
26. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Priporočila za cepljenje odraslih in otrok starih 5 let in več proti pnevmokoknim okužbam [internet]. Ljubljana: NIJZ; c2014 [citirano 2017 Jul 20]. Dosegljivo na: http://www.nijz.si/files/cepljenje_pnevmo_za_odrasle_in_otroke_nad_5_let_posodobljen_2016_v2.pdf
27. Schwarz TF, Flamaing J, Rümke HC, et al. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥ 65 years. *Vaccine.* 2011; 29 (32): 5195–202.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Tetanus [internet]. Stockholm: ECDC; 2016 [citirano 2017 Jul 20]. Dosegljivo na: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Tetanus/Pages/Annualedpidemiologicalreport2016.aspx>
29. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Epidemiološko spremljanje nalezljivih boleznih v Sloveniji v letu 2015 [internet]. Ljubljana: NIJZ; c2014 [citirano 2017 Jul 25]. Dosegljivo na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/epidemiolosko_spremljanje_nb_v_letu_2015.pdf
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Diphtheria [internet]. Stockholm: ECDC; 2016 [citirano 2017 Jul 17]. Dosegljivo na: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Diphtheria/Pages/Annualedpidemiologicalreport2016.aspx>
31. Weinberger B. Adult vaccination against tetanus and diphtheria: the European perspective. *Clin Exp Immunol.* 2016; 187 (1): 93–9.
32. Weston WM, Friedland LR, Wu X, et al. Vaccination of adults 65 years of age and older with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Boostrix[®]): results of two randomized trials. *Vaccine.* 2012; 30 (9): 1721–8.
33. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Profilaksa tetanusa ob poškodbi [internet]. Ljubljana: NIJZ; c2014 [citirano 2017 Jul 20]. Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/sl/navodila-in-priporocila-za-cepljenje-0#profilaksa-tetanusa-po-poskodbi>
34. Levin MJ. Immune senescence and vaccine to prevent herpes zoster in older persons. *Curr Opin Immunol.* 2012; 24 (4): 494–500.
35. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005; 352 (22): 2271–84.
36. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 3: CD008858.
37. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Priporočila za cepljenje proti herpes zostru [internet]. Ljubljana: NIJZ; c2014 [citirano 2017 Jul 25]. Dosegljivo na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/priporocila_zostavax.pdf
38. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Priporočila za cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu [internet]. Ljubljana: NIJZ; c2014 [citirano 2017 Jul 22]. Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/636-3198.pdf>

Metka Paragi¹, Verica Mioč², Tamara Kastrin³, Alenka Kraigher⁴, Tjaša Žohar Čretnik⁵, Slovenska skupina za meningitise

Uporaba pnevmokoknega cepiva pri odraslih in starostnikih

Pneumococcal Vaccination in Adults and the Elderly

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Streptococcus pneumoniae*, invazivne pnevmokokne okužbe, konjugirana pnevmokokna cepiva, cepljenje odraslih

IZHODIŠČA. *Streptococcus pneumoniae* predstavlja v Sloveniji obsežen javnozdravstveni problem tako pri otrocih kot odraslih. Zaskrbljujoče je zlasti naraščanje incidence invazivnih pnevmokoknih obolenj pri odraslih in visoke ravni antibiotične odpornosti pri otrocih. METODE. Zbranim 1.137 invazivnim izolatom *S. pneumoniae*, osamljenih pri odraslih v Sloveniji v letih 2012–2016, smo potrdili identifikacijo, določili občutljivost za antibiotike, jih tipizirali in zamrznili na -70°C . REZULTATI. Najvišja incidenca obolenj je pri starostnikih nad 65 let, moški zbolevajo pogosteje kot ženske. Incidenca invazivnih pnevmokoknih obolenj je v zadnjih desetih letih pri odraslih narasla za več kot 2,5-krat. Pri odraslih prevladujejo serotipi 3, 1, 14, 9V, 4, 7F, 23F, 19A, 6A in 19F. Pri otrocih prevladujejo serotipi 14, 1, 6A, 6B, 9V, 19A, 18C, 23F, 7F in 19F. Izrazito izstopa serotip 3, ki ga večinoma najdemo le pri odraslih. Ta serotip pri odraslih povzroča tudi največjo smrtnost, in sicer 17 od 55 primerov, kar predstavlja kar 31 %. Smrtnost je po naših podatkih v teh letih znašala 4,8 %. Najpogostejša diagnoza je bila pljučnica z bakteriemijo (59 %), sledijo sepsa ali bakteriemija (23 %) in meningitis (8 %). Za 23-valentno polisaharidno cepivo je ujemanje s krožečimi serotipi 88,3 %, za 13-valentno konjugirano cepivo pa 78,2 %. ZAKLJUČKI. Učinkovito cepljenje populacije bi vodilo v znižanje bremena pnevmokoknih bolezni na ravni države. Z uvedbo cepljenja v nacionalni otroški program leta 2015 zaenkrat nismo dosegli učinkovite precepljenosti in ne opažamo padca incidence pri otrocih in posledično ne niti pri odraslih. Precepljenost je pri odraslih zanemarljiva. Okrepiti moramo osveščenost starejših o pomembnosti cepljenja za njihovo zdravje, zlasti po 65. letu starosti, za vse kronične bolnike, sladkorne bolnike, alkoholike in osebe s pomanjkljivostmi v imunskem sistemu. Šele večja precepljenost v obeh populacijah bo vodila v znižanje bremena teh bolezni.

¹ Dr. Metka Paragi, univ. dipl. biol., Oddelek za javnozdravstveno mikrobiologijo Ljubljana, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Grablovičeva ulica 44, 1000 Ljubljana; metka.paragi@nlzoh.si

² Verica Mioč, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za javnozdravstveno mikrobiologijo Ljubljana, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Grablovičeva ulica 44, 1000 Ljubljana

³ Dr. Tamara Kastrin, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za javnozdravstveno mikrobiologijo Ljubljana, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Grablovičeva ulica 44, 1000 Ljubljana

⁴ Prim. izr. prof. dr. Alenka Kraigher, dr. med., Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

⁵ Asist. mag. Tjaša Žohar Čretnik, dr. med., Oddelek za javnozdravstveno mikrobiologijo Ljubljana, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Grablovičeva ulica 44, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal diseases, conjugate pneumococcal vaccines, vaccination adults

BACKGROUND. *Streptococcus pneumoniae* or pneumococcus is a significant public health issue in Slovenia, both in children and adults. Particularly worrying are the increased incidence of invasive pneumococcal diseases in adults and high levels of antibiotic resistance in children. **METHODS.** We identified 1,137 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains, isolated from adults in Slovenia in the period from 2012–2016, which were tested for antibiotic susceptibility, typed, and frozen at -70°C . **RESULTS.** The highest incidence is found in the elderly, over 65 years old, with more men than women being affected. In the last 10 years, the incidence of invasive pneumococcal diseases has increased by more than 2.5 times in adults. The serotypes 3, 1, 14, 9V, 4, 7F, 23F, 19A, 6A, and 19F are predominant in adults while in children the predominant serotypes are: 14, 1, 6A, 6B, 9V, 19A, 18C, 23F, 7F, and 19F. Serotype 3, which is mostly found in adults, is particularly pronounced. It has the highest mortality rate in adults, 17 out of 55 cases, representing as much as 31%. Our data show that the overall case fatality ratio in the studied period is 4.8%. The most common diagnosis is pneumonia with bacteraemia (59%), followed by sepsis or bacteraemia (23%), and meningitis (8%). The serotype coverage for the 23-valent polysaccharide vaccine is 88.3% and 78.2% for a 13-valent conjugated vaccine. **CONCLUSIONS.** Effective vaccination in the population would lead to a reduction of the burden of these diseases at the national level. Introduction of pneumococcal vaccination for children in the national vaccination programme in 2015, has so far not resulted in an effective immunization yet and therefore we have not noticed any decrease of the incidence in children and, by consequence, in adults. The vaccination coverage in adults is poor. It is absolutely necessary to increase the awareness of the elderly about the importance of vaccination for their health, especially after the age 65, for all chronic patients, diabetics, alcoholics and people with immune system disorders. A reduction in the burden of these diseases, at the national level, can be achieved only with higher vaccination coverage in both populations.

IZHODIŠČA

Streptococcus pneumoniae oz. pnevmokok globalno predstavlja velik javnozdravstveni problem tako v nerazvitih kot razvitih državah. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije naj bi za posledicami okužb s to bakterijo vsako leto umrlo 1,6 milijona ljudi, največ iz nerazvitih dežel. Najbolj ogroženi so otroci pod dvema letoma, starostniki in ljudje z okvarami imunskega sistema (1–4).

Za obvladovanje invazivnih pnevmokoknih okužb (IPO) so bila razvita cepiva že pred več kot 30 leti. Prva cepiva so bila na-

rejena na osnovi polisaharidnih kapsularnih antigenov, ki ščitijo pnevmokoke predvsem pred fagocitozo ob pomoči komplemента in so hkrati osnova za njihovo tipizacijo (poznamo preko 90 serotipov). Prvo pnevmokokno polisaharidno cepivo (PPC) je vsebovalo 23 serotipov, ki je sicer zmanjševalo incidenco invazivnih obolenj, a ni bilo dovolj imunogeno pri otrocih pod dvema letoma starosti in ni vplivalo na nosilstvo v nosno-žrelnem prostoru (5). Te prepreke so prešla nova konjugirana cepiva, in sicer sedem-, deset- in 13-valentno, ki so sedaj v uporabi (6).

Številne evropske države so že uvedle ta cepiva v redne otroške programe cepljenja (3). Slovenija je pričela z letom 2015, ko smo s Programom cepljenja v Sloveniji za vse otroke uvedli neobvezno cepljenje proti pnevmokoknim okužbam s konjugiranim desetvalentnim cepivom. Precepljenost je za zdaj nizka, le okoli 50 %, in še ne zaznamo statistično značilnih znižanj incidenc teh obolenj (7). Tako tudi ni moč pričakovati vpliva na znižanje incidence pri odraslih (skupinska imunost) v tem času (8).

Ker je incidenca IPO pri odraslih v porastu, je nujno, da se za preprečevanje teh okužb začne z bolj množičnim cepljenjem odraslih (7). Bolj učinkovito je 13-valentno konjugirano cepivo, ki je registrirano za odrasle, saj cepljenje s 23-valentnim polisaharidnim cepivom ni dalo zadovoljivih rezultatov pri preprečevanju doma pridobljenih pljučnic, predvsem pljučnic brez bakteriemije, ki pri odraslih predstavljajo velik javnozdravstveni problem (9, 10). Prav tako polisaharidno cepivo ne zmanjšuje nosilstva in tako ne preprečuje prenosa pnevmokokov iz odraslih na otroke, kar velja zlasti pri varstvu malih otrok pri babičah in dedkih (11, 12).

Dejstvo je, da po 50. letu, po naših laboratorijskih podatkih, beležimo velik porast IPO. Na prvem mestu so pljučnice z bakteriemijo. S starostjo narašča tudi smrtnost. Ogroženi so zlasti kronični bolniki, varovanci v domovih starejših občanov in pacienti z daljšimi hospitalizacijskimi dobami (13). Epidemije s pnevmokoki so redke. Pri nas smo zaznali eno v zaprtem oddelku Psihiatrične klinike Ljubljana, povzročeno s serotipom 6A (14).

Cepljenje odraslih in otrok ima enako velik vpliv tudi na pojavljanje serotipov, ki

nosijo gene za odpornost proti posameznim antibiotikom (15, 16).

Spremljanje IPO odraslih in otrok je pod stalnim laboratorijskim nadzorom Oddelka za javnozdravstveno mikrobiologijo, Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH), kjer spremljamo incidenco, serotipe, antibiotično odpornost in klonalno razširjenost pnevmokokov. Z našim prispevkom želimo prikazati epidemiološko situacijo pri odraslih in potrebo po cepljenju le-teh.

METODE

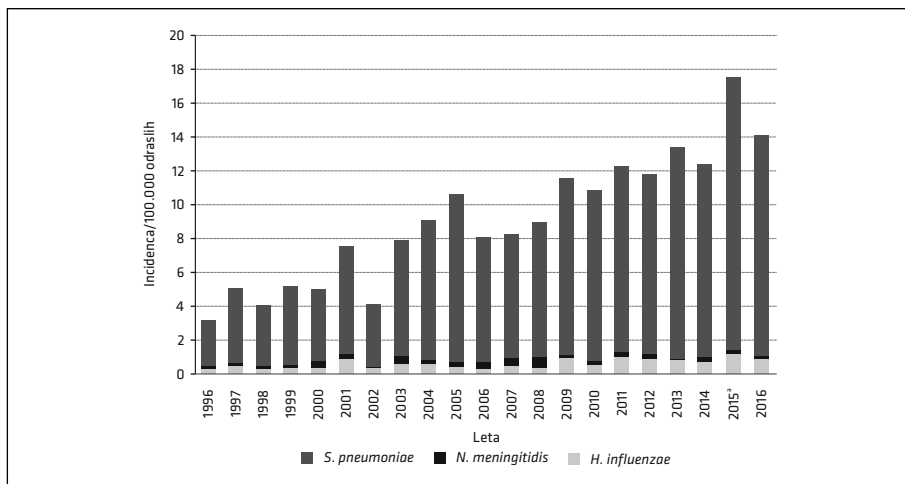
Invazivne izolate *S. pneumoniae* odraslih v Sloveniji na Oddelku za javno zdravstveno mikrobiologijo Ljubljana, NLZOH zbiramo že od leta 1996. Izolate prejemamo iz osmih oddelkov Centra za medicinsko mikrobiologijo NLZOH (Maribor, Celje, Kranj, Novo mesto, Nova Gorica, Murska Sobota, Koper), Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik in splošnih bolnišnic v Novi Gorici in Slovenj Gradcu. Vsem smo potrdili identifikacijo, določili občutljivost za antibiotike, jih tipizirali in zamrznili na -70°C . Serotip pnevmokokov smo določili z reakcijo nabrekanja kapsule ali Neufeld Quellungovo reakcijo z monoklonskimi protitelesi proizvajalca Statens Serum Institut, Danska. Občutljivost za antibiotike smo testirali z določanjem minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) z E-testi (Biomérieux). Podatke smo interpretirali v skladu s standardi EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). V letih 2012–2016 smo zbrali 1.137 invazivnih izolatov.

REZULTATI

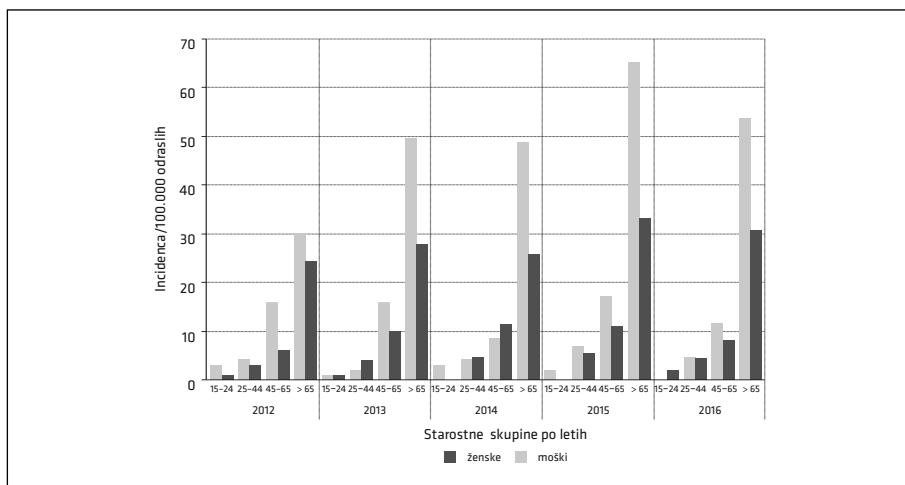
Slika 1 prikazuje gibanje incidence invazivnih pnevmokoknih, meningokoknih in hemofilusnih obolenj pri odraslih (kot glavnih povzročiteljev invazivnih bakterijskih obolenj) po posameznih letih 1996–2016. V opazovanem obdobju v vseh letih prevladuje pnevmokok kot glavni povzročitelj in kaže trend naraščanja zlasti v zadnjem desetlet-

nem obdobju, ko je incidenca v letu 2006 iz 7,34 narasla v letu 2015 celo na 16,1/100.000 odraslih, torej gre za več kot dvakratni porast.

Najbolj ogrožena je starostna skupina nad 65 let, kjer incidenca dosega npr. v letu 2015 kar 43,9 primerov na 100.000 prebivalcev v tej starostni skupini, kar v primerjavi s povprečno letno incidenco 16,1 znaša več kot 2,5-krat več (slika 2).



Slika 1. Kumulativna incidenca invazivnih obolenj, povzročenih z bakterijami *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* pri odraslih (po 15. letu) med leti 1996–2016 v Sloveniji. ^a - uvedba neobveznega desetvalentnega konjugiranega pnevmokoknega cepiva v nacionalni program cepljenja, *S. pneumoniae* - *Streptococcus pneumoniae*, *N. meningitidis* - *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae* - *Haemophilus influenzae*.



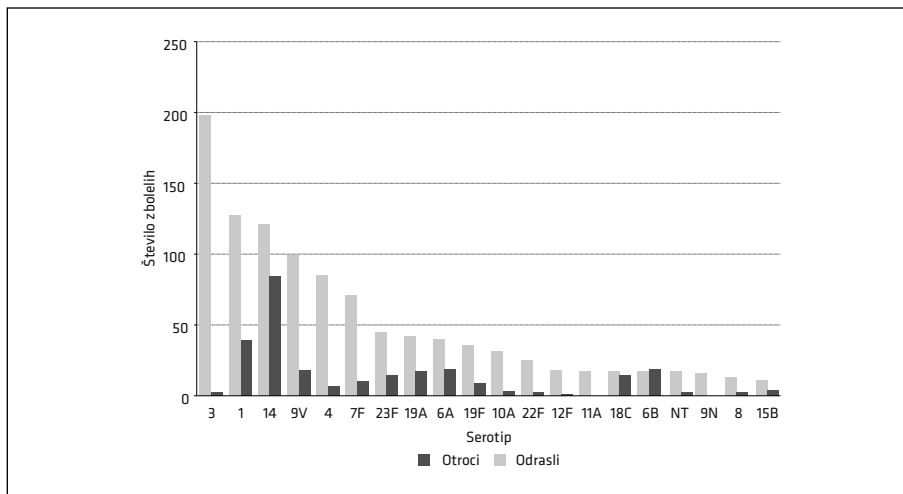
Slika 2. Incidenca invazivnih pnevmokoknih obolenj pri moških in ženskah po starostnih skupinah v letih 2012–2016.

V starostni skupini nad 65 let so znatno bolj ogroženi moški kot ženske. V letu 2015 je v tej starostni skupini zbolelo 91 moških v primerjavi z 68 primeri pri ženskah. Enako velja, da tudi v drugih starostnih skupinah večinoma prevladuje večje zbolevanje moških kot žensk v vseh opazovanih letih.

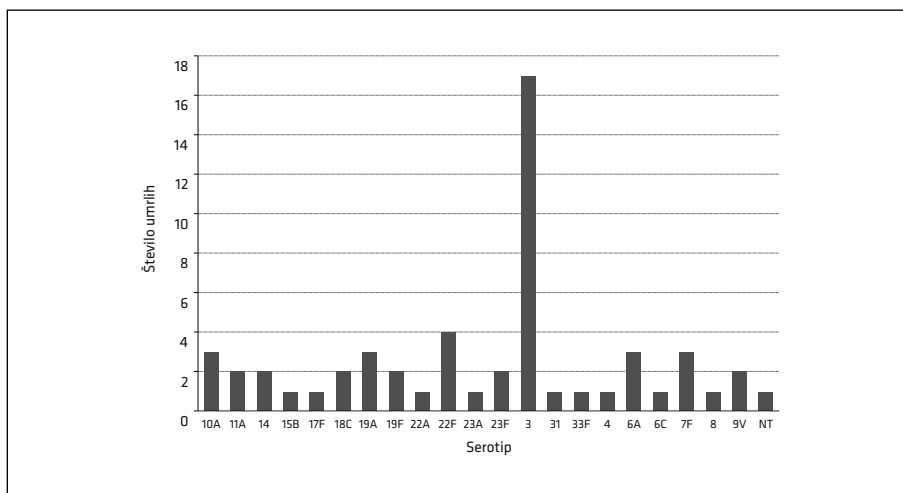
Primerjava najpogostejših pnevmokoknih serotipov, ki povzročajo invazivna obolenja odraslih in otrok, kaže različno za-

stopanost (slika 3). Pri odraslih prevladujejo serotipi 3, 1, 14, 9V, 4, 7F, 23F, 19A, 6A in 19F. Pri otrocih prevladujejo 14, 1, 6A, 6B, 9V, 19A, 18C, 23F, 7F in 19F.

Izrazito izstopa serotip 3, ki ga večinoma najdemo le pri odraslih. Ta serotip pri odraslih povzroča tudi največjo smrtnost, in sicer 17 od 55 primerov, kar predstavlja kar 31 %. Smrtnost je po naših podatkih v teh letih znašala 4,8 % (slika 4).



Slika 3. Primerjava najpogostejših serotipov invazivnih pnevmokoknih izolatov pri odraslih in otrocih v obdobju 2012–2016.



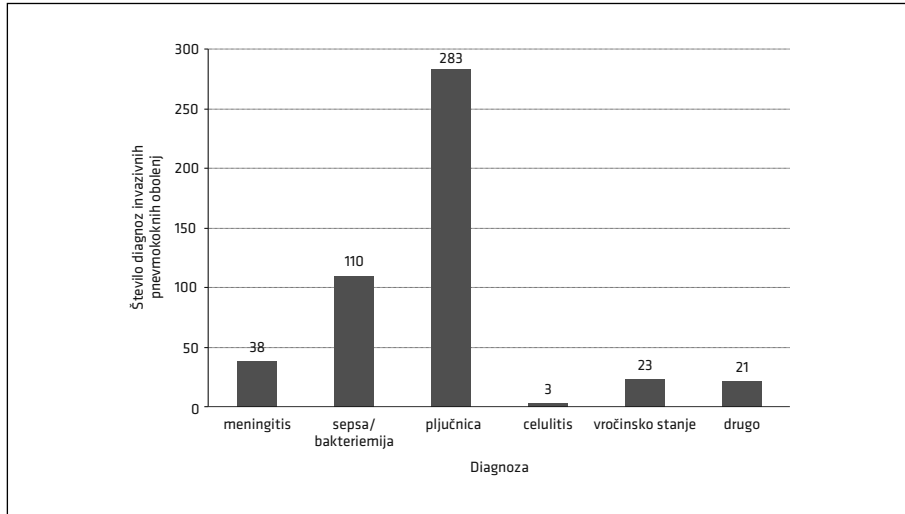
Slika 4. Število smrtnih primerov po serotipih pri odraslih v obdobju 2012–2016.

Pri pregledu najpogostejših diagnoz pri odraslih v tem obdobju zasledimo, da je bila najpogostejša diagnoza pljučnica z bakteriemijo (59 %), sledijo sepsa ali bakteriemija (23 %) in meningitis (8 %) (slika 5).

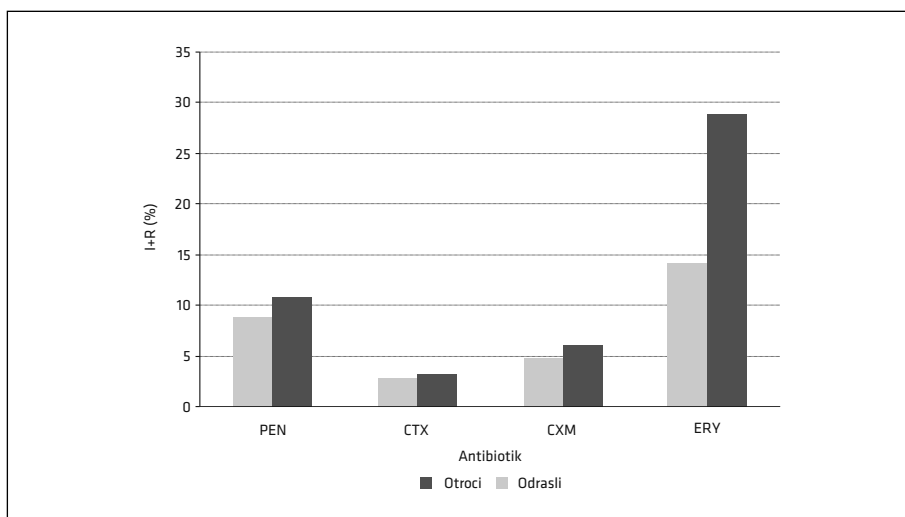
V opazovanem obdobju pri odraslih zasledimo višje ravni odpornosti proti eritro-

micinu (14,2 %) in penicilinu (8,9 %), ki pa so pri otrocih v tem obdobju občutno višji za eritromicin, in sicer 28,9 %, za penicilin pa 10,8 % (slika 5).

Pregled ravni odpornosti po serotipih za penicilin in eritromicin kaže vezavo višjo raven odpornosti za posamezne serotipe (slika 6,



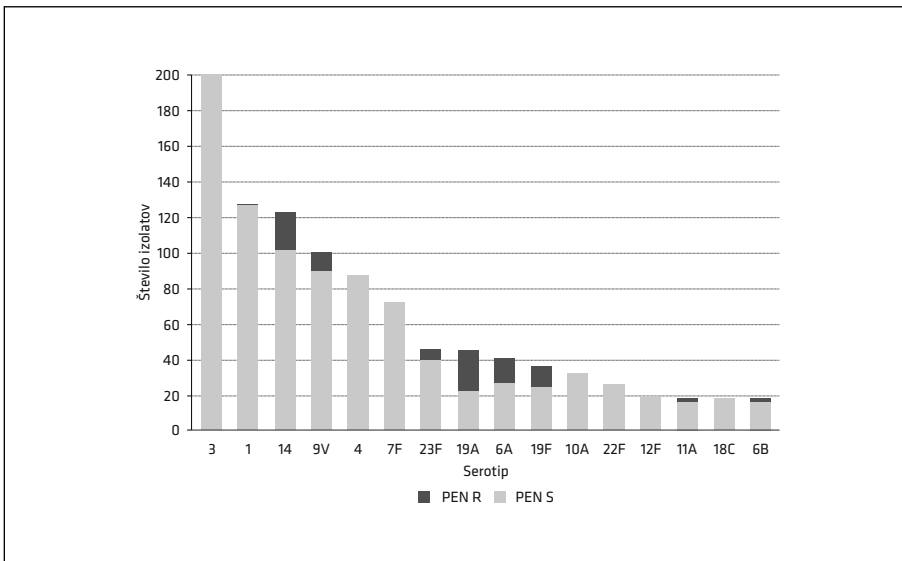
Slika 5. Število diagnoz invazivnih pnevmokoknih obolenj v obdobju 2012–2016.



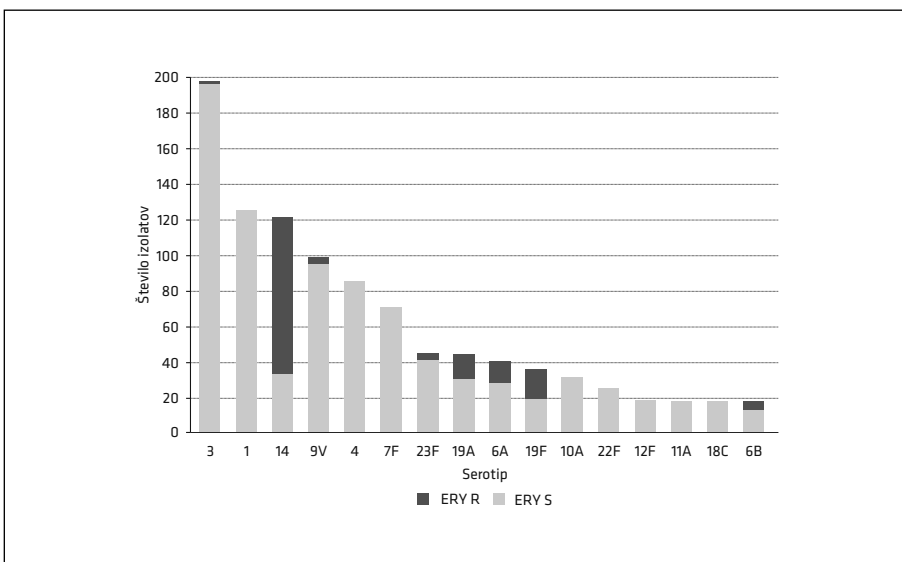
Slika 6. Primerjava deležev proti antibiotikom odpornih invazivnih izolatov pnevmokokov pri odraslih in otrocih v obdobju 2012–2016. I+R – intermedijarno odporni in odporni izolati, PEN – penicilin, ERY – eritromicin, CTX – cefotaksim, CXM – cefuroksim.

slika 7). Pri penicilinu so to serotipi 19A, 14, 6A, 19F, 9V in 23F, pri eritromicinu pa 14, 19F, 6A, 19A, 6B, 23F in 9V (slika 8).

Ker sta v Sloveniji na razpolago dve pnevmokokni cepivi za odrasle, smo jima določili odstotek ujemanja s krožečimi serotipi



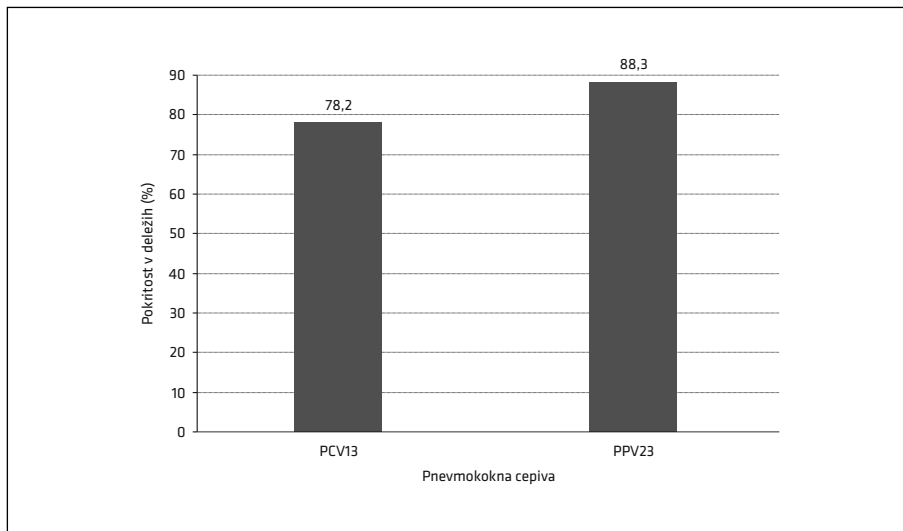
Slika 7. Odpornost proti penicilinu pri najbolj pogostih invazivnih pnevmokoknih serotipih, izoliranih v Sloveniji pri odraslih (po 15. letu) v letih 2012–2016. PEN R – na penicilin odporni sevi, PEN S – na penicilin občutljivi sevi.



Slika 8. Odpornost proti eritromicinu pri najbolj pogostih invazivnih pnevmokoknih serotipih, izoliranih v Sloveniji pri odraslih (po 15. letu) v letih 2012–2016. ERY R – na eritromicin odporni sevi, ERY S – na eritromicin občutljivi sevi.

invazivnih pnevmokokov v tem obdobju. Za 23-valentno polisaharidno cepivo je to uje-

manje 88,3 %, za 13-valentno konjugirano cepivo pa 78,2 % (slika 9).



Slika 9. Odstotek ujemanja krožečih serotipov invazivnih pnevmokokov pri odraslih (nad 45 let) z zaščitnimi serotipi v 13-valentnem konjugiranem in 23-valentnem polisaharidnem cepivu v Sloveniji v obdobju 2012–2016. PCV – konjugirano pnevmokokno cepivo (angl. *pneumococcal conjugate vaccine*), PPV – polisaharidno pnevmokokno cepivo (angl. *pneumococcal polysaccharide vaccine*).

RAZPRAVA

V obdobju od leta 1996, odkar laboratorijsko spremljamo invazivne pnevmokokne bolezni pri odraslih, je bil pnevmokok vsa leta glavni bakterijski povzročitelj in kaže trend naraščanja zlasti v zadnjih desetih letih. Podobno stanje so opažali tudi drugod po Evropi, a so številne evropske države že pred nami uvedle cepljenje v otroške nacionalne programe in tako dosegle znižanje incidence tudi pri odraslih (3, 17). Pričele so že leta 2001 s sedemvalentnim konjugiranim cepivom in v letu 2010 prešle na deset- ali 13-valentna konjugirana cepiva (18). Slovenija ob uvedbi cepljenja v redni otroški program v letu 2015 in ob tako nizki precepljenosti še ne more pričakovati vpliva na incidenco pri odraslih (7). Za znižanje incidence bo treba povečati tako precepljenost

pri otrocih kot tudi osveščanje odraslih in starostnikov glede vpliva cepljenja na njihovo zdravje. Serotipi odraslih in otrok so si po pojavnosti različni, vendar kažejo visok delež ujemanja glede zastopanosti v cepivu, kar pomeni, da lahko pričakujemo znižanje incidence tudi pri odraslih.

Cepljenje je zelo pomembno zlasti za starostno skupino po 65. letu, kjer je zbolevanje največje (tudi do 2,5-krat večje) in ogroža bolj moško populacijo, kot je zaznati tudi drugod po Evropi (19). Pomembno je tudi osveščanje glede ostalih dejavnikov tveganja npr. kronična obolenja, sladkorna bolezen, alkoholizem, kajenje in okvare imunskega sistema (20). S povečanim obsegom cepljenja pri odraslih bi se tako izognili precej visoki smrtnosti, ki pa je po naših podatkih podcenjena zaradi pomanjkanja

kliničnih podatkov v naši bazi. Pri nas jo povzroča predvsem serotip 3, ki je vključen v cepiva (21).

Glede na to, da je najpogostejša diagnoza pljučnica z bakteriemijo, je izbira 13-valentnega cepiva upravičena, saj naj bi po nekaterih podatkih potencialno preprečilo kar dve tretjini le-teh pri odraslih (22). Doma pridobljene pljučnice naj bi Evropo stale preko 10 milijard evrov in bi z uspešnim cepljenjem lahko preprečili kar 200.000 primerov letno (23). Polisaharidno cepivo pokriva sicer širši spekter serotipov kot 13-valentno konjugirano cepivo, vendar je imunski odgovor pri konjugiranih cepivih bolj učinkovit in dolgotrajnejši ter naj bi vplival tudi na pojavnost pljučnic brez bakteriemije glede na izkušnje s konjugiranim pnevmokoknim cepivom 7 (angl. *pneumococcal conjugate vaccine*, PCV7) pri otrocih (24, 25).

Na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ) zbirajo samo agregirane podatke o številu oseb bazično cepljenih in ponovno cepljenih za posamezno leto. Številke so zelo nizke, ker cepljenje ne poteka v okviru organiziranega programa, ampak je samoplačniško (razen za odrasle z indikacijami). Če poskušamo vseeno izračunati precepljenost (vključeni bazično cepljeni in ponovno cepljeni), vidimo, da je delež cep-

ljenih oseb, starih 65 let in več, v zadnjem letu 0,32 %, v zadnjih petih letih pa 1,2 %. Delež cepljenih odraslih je torej zanemarljiv (neobjavljeni podatki NIJZ).

Pomembno je še poudariti, da ima cepljenje vpliv tudi na zmanjšano porabo antibiotikov in s tem posredno na znižanje antibiotične odpornosti ter zmanjšanje nosilstva (konjugirana cepiva) (26). Vse to zmanjšuje širjenje nevarnih serotipov ter lajša težave pri zdravljenju zlasti invazivnih oblik bolezni.

ZAKLJUČEK

IPO predstavljajo v Sloveniji, navkljub uvedbi cepljenja v redni program otrok, še vedno obsežen javnozdravstveni problem tako pri odraslih kot otrocih. Ker je precepljenost pri otrocih le približno 50 %, tudi pri odraslih še ne moremo videti posrednega vpliva na znižanje incidence. Sama precepljenost pri odraslih je zanemarljiva. Tako je nujno treba povečati precepljenost otrok in hkrati močno okrepiti osveščenost starejših o pomembnosti cepljenja za njihovo zdravje zlasti po 65. letu starosti, za vse kronične bolnike, sladkorne bolnike, alkoholike in osebe s pomanjkljivostmi v imunskem sistemu. Šele večja precepljenost v obeh populacijah bo vodila v znižanje bremena teh bolezni na državni ravni.

LITERATURA

1. International travel and health. Pneumococcal disease [internet]. WHO; 2017 [citirano 2015 Apr 16]. Dosegljivo na: www.who.int/ith/diseases/pneumococcal/en/
2. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009; 374 (9693): 893-902.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 – Vaccine-preventable diseases – invasive bacterial diseases. Stockholm: ECDC; 2015.
4. Sangil A, Xercavins M, Rodríguez-Carballera M, et al. Impact of vaccination on invasive pneumococcal disease in adults with focus on the immunosuppressed. *J Infect*. 2015; 71 (4): 422-7.
5. Daniels CC, Rogers PD, Shelton CM. A review of pneumococcal vaccines: current polysaccharide vaccine recommendations and future protein antigens. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016; 21 (1): 27-35.
6. Frenck RW, Yeh S. The development of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and its possible use in adults. *Expert Opin Biol Ther*. 2012; 12 (1): 63-77.
7. Paragi M, Mioč V, Kastrin T, et al. Invazivne pneumokokne okužbe po uvedbi cepljenja s konjugiranim cepivom v nacionalni program cepljenja. *Med Razgl*. 2016; 55 (Suppl 4): 121-31.
8. Hays C, Vermeë Q, Agathine A, et al. Demonstration of the herd effect in adults after the implementation of pneumococcal vaccination with PCV13 in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36 (5): 831-8.
9. Sings HL. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults - addressing an unmet medical need for non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Vaccine*. 2017; 35 (40): 5406-17.
10. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e60273.
11. Esposito S, Mari D, Bergamaschini L, et al. Pneumococcal colonization in older adults. *Immun Ageing*. 2016; 13: 2.
12. Ansaldi F, de Florentiis D, Canepa P, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy adults aged 60 years or over in a population with very high and long-lasting pneumococcal conjugate vaccine coverage in children: Rationale and perspectives for PCV13 implementation. *Hum Vaccin Immunother*. 2013; 9 (3): 614-20.
13. Jansen AG, Rodenburg GD, de Greeff SC, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine*. 2009; 27 (17): 2394-401.
14. Prebil K, Beović B, Paragi M, et al. First report of an outbreak of pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 6A. *Wien Klin Wochenschr*. 2016; 128 (1-2): 68-70.
15. Imöhl M, Reinert RR, Van Der Linden M. Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *Int J Med Microbiol*. 2015; 305 (7): 776-83.
16. Sheppard C, Fry NK, Mushtaq S, et al. Rise of multidrug-resistant non-vaccine serotype 15A *Streptococcus pneumoniae* in the United Kingdom, 2001 to 2014. *Euro Surveill*. 2016; 21 (50).
17. Pletz MW, Ewig S, Rohde G, et al. Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplex urinary antigen detection assay. *Vaccine*. 2016; 34 (20): 2342-8.
18. Navarro Torne A, Dias JG, Quinten C, et al. European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *Vaccine*. 2014; 32 (29): 3644-50.
19. Wagenvoort GH, Sanders EA, Vlamincx BJ et al. Sex differences in invasive pneumococcal disease and the impact of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands, 2004 to 2015. *Euro Surveill*. 2017; 22 (10).
20. Morton JB, Morrill HJ, LaPlante KL, et al. Risk stacking of pneumococcal vaccination indications increases mortality in unvaccinated adults with *Streptococcus pneumoniae* infections. *Vaccine*. 2017; 35 (13): 1692-7.
21. Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Benfield TL, et al. Estimated effect of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease and associated mortality, Denmark 2000-2005. *Vaccine*. 2008; 26 (29-30): 3765-71.
22. Benfield T, Skovgaard M, Schonheyder HC, et al. Serotype distribution in non-bacteremic pneumococcal pneumonia: association with disease severity and implications for pneumococcal conjugate vaccines. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e72743.
23. Blasi F, Akova M, Bonanni P, et al. Community-acquired pneumonia in adults: highlighting missed opportunities for vaccination. *Eur J Intern Med*. 2017; 37: 13-8.

24. Pneumococcal vaccination of adults: polysaccharide or conjugate. *Med Lett Drugs Ther.* 2009; 51 (1314): 47-8.
25. Shapiro ED. Prevention of pneumococcal infection with vaccines, an evolving story. *JAMA.* 2012; 307 (8): 847-9.
26. Nunes S, Félix S, Valente C, et al. The impact of private use of PCV7 in 2009 and 2010 on serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* carried by young children in Portugal: comparison with data obtained since 1996 generating a 15-year study prior to PCV13 introduction. *Vaccine.* 2016; 34: 1648-56.

Aleksandra Krznar¹, Maja Drolc², Federico Potočnik³, Mitja Lenart⁴,
Matej Breznar⁵, Irena Milotič⁶

Obravnavna starostnikov z okužbo nejasnega izvora, zdravljenih na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje

Treatment of Infections of Unknown Origin in Elderly Patients at the Department of Infectious Diseases and Febrile Conditions of the Celje General Hospital

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: starostniki, imunski sistem, okužba nejasnega izvora

IZHODIŠČA. Starost nad 65 let je dejavnik, ki predstavlja povečano tveganje za okužbo in je hkrati vzrok za neznačilen potek bolezni. V prispevku smo želeli preveriti delež starostnikov, ki prebolevajo okužbo nejasnega izvora. **METODE.** Pregledali smo medicinsko dokumentacijo v bolnišničnem računalniško podprtem informacijskem sistemu BIRPIS21 za skoraj 48 % pacientov, starejših od 65 let, ki smo jih zdravili na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje v obdobju od 1. 1.–31. 12. 2016. **REZULTATI.** V tem obdobju smo zdravili 2.993 pacientov, od tega kar 949 starejših od 65 let, kar predstavlja 31,7 % pacientov. V raziskovanem obdobju smo od pregledanih 466 zdravili 69 pacientov (15 %) z okužbo nejasnega izvora. Večina obravnavanih pacientov je bila stara nad 75 let, več kot polovica med njimi so bile ženske. **ZAKLJUČKI.** Starostniki nad 75 let so posebna skupina pacientov, pri kateri lahko potekajo okužbe neznačilno, več je tudi okužb nejasnega izvora.

¹ Aleksandra Krznar, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; aleksandra.krznar@guest.arnes.si

² Maja Drolc, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

³ Federico Potočnik, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

⁴ Mitja Lenart, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

⁵ Matej Breznar, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

⁶ Dr. Irena Milotič, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

ABSTRACT

KEY WORDS: elderly, immunity, infection of unknown origin

BACKGROUNDS. Age over 65 years is a factor that indicates an increased risk of infection and is at the same time a cause of atypical course of disease. In the present study, we aimed to establish the proportion of elderly people who were hospitalised for infection of unknown origin. **METHODS.** By using the hospital computer information system BIRPIS21, we examined the medical records of almost 48% of patients over 65 years who were treated at the Department of Infectious Diseases and Febrile Conditions of the Celje General Hospital from January to December 2016. **RESULTS.** In this period, 2,993 patients were hospitalised, out of which 949 were older than 65 years, which represents 31.7% of all patients. Out of 466 examined, 69 patients (15%) were treated for an infection of unknown origin. The majority of treated patients were older than 75 years, over half of whom were women. **CONCLUSIONS.** The elderly over 75 years are a special group of patients in which infections can be unspecific; they are more likely to suffer from infections of unknown origin.

IZHODIŠČA

Starostniki so osebe, ki so stare 65 let ali več. Ob prvem popisu prebivalstva v Sloveniji leta 1991 je bilo 213.549 oseb starejših od 65 let, število starostnikov pa se iz leta v leto povečuje. Po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije je na dan 1. 1. 2017 delež prebivalcev nad 65. letom znašal že 18,9 % oz. 390.426 oseb (1).

Starostnike lahko razdelimo na mlajše starejše (65–74 let), starejše starejše (75–84 let) in najstarejše starejše (≥ 85 let). Slednji dve skupini imenujemo geriatrična populacija (2).

Čeprav so kronična nenalezljiva obolenja vodilni razlog za obolevnost starostnikov, so pri njih nekatere okužbe pogostejše in lahko potekajo neznačilno. Starostniki so bolj dovzetni za okužbe, ker imajo oslABLJENO imunost in oslABLJENO delovanje organov. Pridružene imajo številne temeljne bolezni, zaradi česar prejemajo številna zdravila, veliko pa jih biva v domovih za kronično nego (3).

Okužbe pri starostnikih so na splošno povezane z višjo smrtnostjo in obolevnostjo (ker pravilno diagnozo postavimo pozneje), slabše se odzivajo na zdravljenje z an-

tibiotiki, imajo večje tveganje in pogostost z zdravstvom povezanih okužb ter več neželenih učinkov zdravil (4).

S starostjo slabijo vsi fiziološki mehanizmi. Biološke spremembe, ki povzročajo slabljenje imunosti, so povezane z zmanjšanim nastajanjem novih imunskih celic v kostnem mozgu (5). Posledično pride do oslABLJENE naravne, protitelesne in celične imunosti (3).

Celice, vključene v naravno imunost, so nevtrofilci, makrofagi, dendritične celice in naravne celice ubijalke. Število nevtrofilcev in makrofagov se s staranjem ne zmanjšuje, vendar izgubljajo fagocitno sposobnost, zmanjšana je kemotaksa, tvorba prostih kisikovih radikalov in učinkovitost znotraj-celičnega ubijanja (6).

Pri dendritičnih celicah pride do sprememb v mikropinocitozi, fagocitozi in migraciji. Število naravnih celic ubijalk, ki so pomembne predvsem za protivirusno in protitumorsko delovanje, je v starosti celo povišano, je pa okvarjena njihova citotoksičnost in produkcija interferona γ . Zmanjšan je njihov proliferativni odziv na interleukin-2 (7).

Zaradi zmanjšane delovanja kostnega mozga upadajo koncentracije limfocitov B.

Serumske ravni imunoglobulinov (Ig) so pri starostnikih sicer stabilne, imajo pa nižjo afiniteto zaradi premika izotipov protiteles iz IgG v IgM.

Zaradi pomanjkanja ustreznih limfocitov T se limfociti B aktivirajo na način, ki je neodvisen od limfocitov T, zato nastajajo manj učinkovita protitelesa z manjšo raznolikostjo vezišč za antigene, ki so večinoma usmerjena proti antigenom črevesnih bakterij in povzročajo kronično vnetje v črevesni sluznici (5, 7).

Celična imunost postane okrnjena zaradi slabljenja timusa, ki je ena od najpomembnejših sprememb med staranjem. Predhodniki limfocitov T nastajajo v kostnem mozgu, nato pa se diferencirajo v timusu – zato se zmanjša število zrelih naivnih limfocitov T, ki so pri starostnikih tudi manj funkcionalni. Med staranjem se zato močno zmanjša zmožnost odzivanja na nove vrste okužb (5, 7).

Zmanjšana je tudi natančnost pri razlikovanju med mikroorganizmi in lastnimi telesnimi celicami ter slabša zmožnost za prepoznavanje in nadzor rakavih celic. Imunski sistem starostnikov pa dodatno oslabi agresivno zdravljenje raka z obsevanjem, kemoterapijo in biološkimi zdravili (5).

Starostniki imajo pogosto okvarjeno čiščenje dihalne sluznice in parodontalno bolezen. Zmanjšano je delovanje osrednjega živčnega sistema na dihalne mišice, ki imajo tudi slabšo moč, ravna prepona je manj učinkovita pri dihanju, poveča se togost prsnega koša, povečan je premer sapnika in osrednjih dihalnih poti. Zmanjšata se masa pljučnega tkiva in alveolarna površina. Posledica je povečan rezidualni volumen pljuč ter manjši maksimalni ekspiratorni in inspiratorni tlak. Prihaja do ventilacijsko-perfuzijskega neujemanja, kar se kaže kot padec delnega tlaka kisika v pljučnih alveolah (angl. *alveolar partial oxygen pressure*, P_AO_2) in zmanjšanega ventilatornega odziva na hiperkapnijo. Spremenjena je tudi sestava surfaktanta in alveolarne te-

kočine, ki ima manj protivnetnih učinkovin. Posledica vseh teh fizioloških sprememb je lahko huda pljučnica (8, 9).

Starostniki imajo pogoste okužbe sečil. Pri ženskah so vzrok oslabiljene mišice medeničnega dna in spremenjena sluznica sečil po menopavzi. Pri moških pa je vzrok povečana prostata, ki povzroča zastoj seča v sečnem mehurju. Poleg tega je pri moških manj izločkov prostate v urinu. Zmanjšana je tudi koncentracija antiadherentnega proteina Tamm-Horsfall. Starostniki imajo pogosto urinski kateter, kar dodatno poveča tveganje za okužbo sečil (10).

Manjša je tudi masa ledvičnega tkiva, pogosto je znižan očistek kreatinina, manjša je zmožnost izločanja in ohranjanja kalija in natrija, manjša je zmožnost dilucije in koncentracije seča (8).

Oslabljeno je tudi delovanje prebavil. Manjša je tvorba želodčne kisline, okvarjen odziv na poškodbo želodčne sluznice, pride do zmanjšanje limfoidnega tkiva v črevesju in atrofije črevesnih resic. Poleg tega pa je okvarjena pregradna funkcija tankega in debelega črevesja (8, 9).

Glavna posebnost človeškega odzivanja se odseva v pravilnem delovanju možganov, katerega pomemben del je namenjen oblikovanju socialnih odnosov, ki pa so v starosti pogosto okrnjeni. Starostniki se poleg tega soočajo tudi s stresom zaradi bolezni, poškodb, smrti bližnjih, odhodom v bolnišnico ali dom za ostarele. Stres je izjemno močno čustveno stanje, ki vse telesne in duševne procese preoblikuje tako, kot se je v evoluciji izkazalo optimalno za preživetje. Stresni mehanizem se začne v možganih in preko vegetativnega živčevja vpliva na delovanje notranjih organov. Poleg tega pa preko hipotalamusa in hipofize vpliva tudi na delovanje endokrinih žlez. Posledica je lahko depresija, ki je pri starostnikih pogosta.

Pogosto so starostniki telesno manj aktivni, kar oslabi imunski sistem in poveča količino stresnih hormonov v telesu. Redna

telesna dejavnost poveča količino impulzov iz mišic, sklepov, kože, vidnih in slušnih zaznav, ki potujejo v osrednje živčevje. Zato se premakne ravnotežje med impulzi, ki jih dobivamo iz spominov in tistimi iz sedanosti, v korist slednjih. Tako se poveča usmerjenost v trenutno okolje in doživljanje. Ugoden učinek gibanja na telesno in duševno sproščenost se kaže tudi v odpravljanju motenj spanja, anksioznosti in depresije, ki so pogoste pri starostnikih (11).

Starostniki se večkrat slabše prehranjujejo. Zmanjšan je vnos posameznih hranil, ki so nujna za ustrezen imunski odziv. Starostnik pa lahko celo ob normalni prehrani prikriti strada, kadar zaužite hrane ne more ustrezno prebaviti zaradi obolenja želodca, črevesa, trebušne slinavke ali jeter (10).

Termonevtralno območje je tisto, pri katerem človek ohranja ravnovesje z minimalno porabo energije (12). Vročina, ki je pogosto vodilni znak okužbe, je lahko pri starostnikih nižja od 38,3 °C ali pri 20–30 % starostnikov odsotna. Vzrok so najverjetneje spremembe v nastajanju endogenih citokinov ob okužbi in odzivu termoregulatorskega centra v hipotalamusu. Dokazano je, da imajo starostniki s pridruženimi temeljnimi boleznimi nižjo bazalno telesno temperaturo, zato je treba upoštevati nižjo vrednost za vročino, kot je definirana za mlajše osebe (13, 14).

Priporočajo, da bi za starostnike s pridruženimi temeljnimi boleznimi in oskrbovance domov za kronično nego uporabljali nižjo vrednost za vročino, ki je definirana kot timpanično izmerjena temperatura nad 37,2 °C, rektalno izmerjena temperatura nad 37,5 °C ali povišanje za več kot 1,3 °C nad bazalno temperaturo (15).

Vročino nejasnega izvora (VNI) sta Petersdorf in Beeson leta 1961 opredelila kot vročino, ki ob večkratnih meritvah v obdobju treh tednov znaša več kot 38,3 °C in katere izvora ne najdemo kljub enotedenski bolnišnični obravnavi (16). Novejša in

spremenjena definicija VNI pa predstavlja vročino nad 38,3 °C, merjeno oralno, ki traja dlje kot tri tedne in katere izvor ostane nejasen po treh ambulantnih pregledih ali treh dneh bolnišnične obravnave (17).

Prevalenca VNI pri hospitaliziranih bolnikih znaša 2,9 %, pri starostnikih pa kar 28–42,3 %. Vzroki VNI so pri starostnikih drugačni kot pri mlajših odraslih, pogosto so ozdravljivi, zato je zelo pomembno, da čim hitreje postavimo pravo diagnozo. Vzrok za VNI odkrijemo pri 87–95 % starostnikov, medtem ko kar 29 % mlajših odraslih ostane brez diagnoze (18).

Znanih je več kot 200 vzrokov VNI. Po pogostosti jih delimo na neinfekcijske vnetne bolezni, sledijo okužbe, rakava obolenja, ostale bolezni in zdravila. Neinfekcijske vnetne bolezni predstavljajo vzrok VNI pri 26–36 % starostnikov (19).

Najpogostejše so sistemske bolezni vezivnega tkiva: sistemski lupus eritematosus, revmatoidni artritis, revmatična polimialgija, vaskulitisi (npr. temporalni arteriitis in nodozni poliarteriitis) ter granulomatoze (npr. sarkoidoza in Crohnova bolezen) (20, 21).

Okužbe so vzrok VNI pri 15–30 % starostnikov (14). Glede na etiologijo je za razliko od mlajših odraslih tu pogostejša tuberkuloza, ki je prisotna pri 12 % starostnikov z VNI. Večinoma se kaže kot diseminirana oz. zunajpljučna oblika. Največkrat gre za reaktivacijo latentne tuberkuloze. Klinična slika je zabrisana, saj bolniki nimajo vročine, hemoptiz, kašlja ali pozitivnega kožnega testa (20). Infekcijski endokarditis je pri starostnikih pogostejši kot pri mlajših odraslih, poteka z blažjimi kliničnimi znaki, kot so utrujenost, inapetenca, hujšanje, zaspanost ter ne nujno blago povišano telesno temperaturo (22).

Pri vsakem bolniku s prisotnim šumom je treba pomisliti tudi na možnost infekcijskega endokarditisa. Neznačilna klinična slika je pogosta tudi pri okužbah v trebušni votlini (23).

Osteomielitis se pojavlja najpogosteje v predelu malih kosti stopal in prstov. Bolečina je lahko odsotna, dejavniki tveganja so prizadetost žilja zaradi ateroskleroze in mikroangiopatije ter nevropatije pri sladkorni bolezni (21).

Virusne okužbe so redkejšje. Pojavljajo se okužbe z virusom Epstein-Barr, z virusom citomegalije in s HIV. Na slednjo pomislimo redkeje, čeprav je več kot 10 % novoodkritih bolnikov z okužbo s HIV starejših od 50 let (14). Simptomi pri okužbi s HIV lahko posnemajo Alzheimerjevo ali Parkinsonovo bolezen, kot je HIV-demenca. Pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii*, lahko pri starostniku izgleda kot srčna odpoved (24).

Pri starostnikih lahko infekcijska obolenja vsaj na začetku spregledamo, ker neznanih znakov in simptomov okužb ne zaznamo ali pa jih pripišemo pospešenemu procesu staranja. Mnogi tipični znaki infekcijskih obolenj so lahko pri starostniku spremenjeni, diskretno nakazani ali povsem odsotni. Med neznanih znaki okužbe pri starostniku najdemo zaspanost, neješčnost, pogoste padce, delirij, izgubo telesne teže, odklanjanje gibanja, novo inkontinenco ipd. Vročina pri starostnikih ni značilen simptom.

Pri postavitvi diagnoze infekcijske bolezni starostnika sta najpomembnejša anamneza in klinični pregled. Starostniki so lahko naglušni, dementni ali akutno zmedeni in ne morejo podati ustrezne anamneze. Zato je zelo pomembna heteroanamneza osebe, ki starostnika dobro pozna, in dosedanja medicinska dokumentacija. Klinični pregled starostnika začnemo z oceno stanja zavesti in splošne prizadetosti glede na izmerjene vitalne znake, kot so telesna temperatura, krvni tlak, srčni utrip, frekvenca dihanja, oksigenacija s pulzno oksimetrijo ter nadaljujemo z natančnim telesnim pregledom.

Sledijo osnovne laboratorijske preiskave, kot so hitrost sedimentacije eritrocitov, C-reaktivna beljakovina, kompletna krvna slika, hepatogram, elektroliti in ledvični re-

tenti, analiza urina, kasneje še usmerjene laboratorijske preiskave, kot so proteino-gram, laktat dehidrogenaza, kreatin kinaza, tirotropin (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH). Zelo pomemben je pravilen in pravočasen odvzem kužnin za mikrobiološke preiskave. Večkrat je treba opraviti tudi slikovne preiskave.

Pri izbiri diagnostičnih preiskav je potrebna ocena bolnikovega splošnega stanja, kakovosti življenja in pridruženih temeljnih bolezni. Zato ne smemo iskati vzroka okužbe in vročinskega stanja za vsako ceno. Velja načelo ne škodovati (lat. *primum nil nocere*) (13).

Če ne najdemo možnega vzroka VNI, izberemo enega od naslednjih pristopov (17):

- strategija »počakaj in opazuj«,
- scintigrafija celotnega telesa z označevalci vnetja,
- stopenjski pristop ali
- terapevtski poizkus.

Pri obravnavi klinično stabilnih bolnikov lahko počakamo, opazujemo in ponavljamo neinvazivne preiskave (19).

Namen scintigrafskih preiskav je poiskati mesto verjetnega izvora vnetja, ki ga lahko nato dalje opredelimo z drugimi preiskavami, kot so UZ, RTG, CT, MRI, endoskopija in biopsija. Tudi pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography with computed tomography*, PET-CT) ima veliko negativno napovedno vrednost in je zato ustrezna za izključevanje vnetnega vzroka VNI. Z ¹⁸F-fluorodeoksiglukozo (¹⁸F-FDG) PET-CT slikanjem prikažemo porabo glukoze v organih in tkivih telesa zato se uporablja za ugotavljanje prisotnosti, razširjenosti in učinkovitosti zdravljenja malignih bolezni, za iskanje mesta vnetnega žarišča in za opredeljevanje nekaterih vrst demenc.

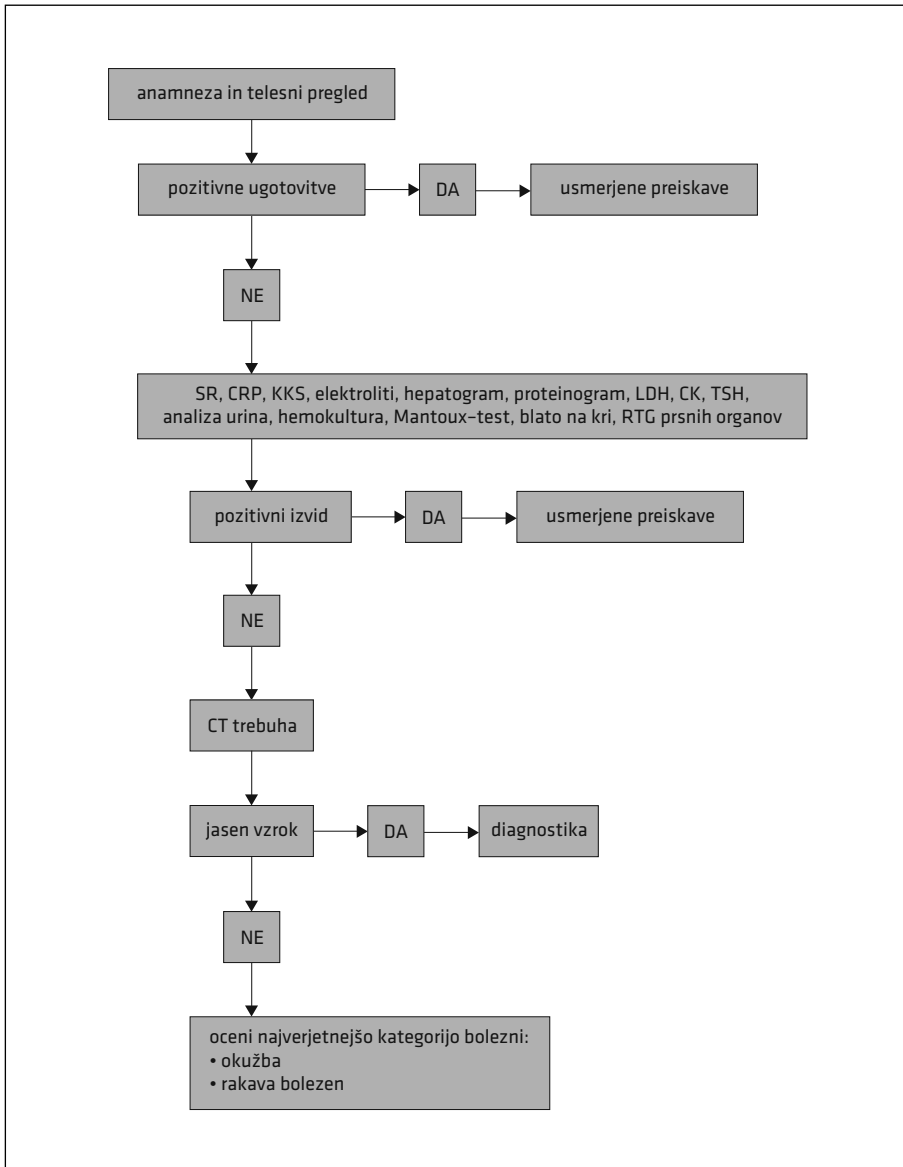
Stopenjski pristop v primeru negativnih izvidov naj temelji predvsem na prepoznavanju možnih vzrokov VNI, oceni tveganja

in ceni preiskav. V literaturi ni priporočil, ki bi temeljila na dokazih in narekovala najbolj smiselno zaporedje preiskav (17).

Obravnavo starostnika z VNI prikazuje slika 1.

METODE

Pregledali smo medicinsko dokumentacijo v bolnišničnem integriranem računalniško podprtem informacijskem sistemu BIRPIS21. V obdobju 1. 1.–31. 12. 2016 smo na Oddelku



Slika 1. Obravnava starostnika z VNI (17). VNI – vročina nejasnega izvora, SR – hitrost sedimentacije eritrocitov (angl. *sedimentation rate*), CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*), KKS – kompletna krvna slika, LDH – laktat dehidrogenaza, CK – kreatin kinaza (angl. *creatin kinase*), TSH – tirotropin (angl. *thyroid-stimulating hormone*).

za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje zdravili 2.993 pacientov. Od teh jih je bilo kar 949 starejših od 65 let, kar predstavlja 31,7 %. Te pacien-te smo razporedili po abecednem vrstnem redu priimkov in jih prikazali z njihovimi matičnimi indeksi. V naši raziskavi smo od 949 pacientov, starejših od 65 let, pregledali podatke za prvih 466, kar znaša skoraj 48 %. V raziskovanem obdobju smo od pre-gledanih 466 zdravili 69 pacientov (15 %) z okužbo nejasnega izvora. Za vsakega iz-branega pacienta smo zbirali podatke o sta-rosti, spolu, odpustni diagnozi, vročini, izvidih mikrobioloških preiskav in antibio-tičnem zdravljenju. Kot okužbe nejasnega izvora smo označili vse odpustne diagno-ze, ki so bile opredeljene kot sum na okužbo dihal, sum na okužbo sečil, sum na okuž-bo prebavil in »drugo«. Med »drugo« smo vključili odpustne diagnoze, kot so sum na sepso, sum na bakterijsko okužbo in povi-šana sedimentacija eritrocitov. Za vsakega izbranega pacienta z odpustno diagnozo sum na okužbo dihal smo pregledali radio-loške slike prsnih organov v računalniškem programu Issa. Vročino smo opredelili glede na anamnestične podatke o doma izmerje-ni telesni temperaturi nad 38 °C in timpa-nično izmerjeni telesni temperaturi nad 38 °C v statusu ob sprejemu. Pregledali smo izvide mikrobioloških preiskav z Oddelka za medicinsko mikrobiologijo Celje Nacio-nalnega laboratorija za zdravje, okolje in

hrano, in sicer hemokulture, semikvantita-tivne preiskave urina, preiskave blata na bakterijske in virusne povzročitelje okužb prebavil ter antigene *Legionella pneumo-phila* in *Streptococcus pneumoniae* v urinu.

REZULTATI

Na Oddelku za infekcijske bolezni in vro-činska stanja Splošne bolnišnice Celje smo v obdobju 1. 1.–31. 12. 2016 zdravili 69 sta-rostnikov z okužbo nejasnega vzroka od pre-gledanih 466 (15 %). Večina obravnavanih pacientov je bila stara nad 75 let, več kot polovica med njimi so bile ženske. Vročino je imela kar polovica vseh obravnavanih pa-cientov. Največ pacientov je imelo glavno odpustno diagnozo, ki je bila opredeljena kot sum na okužbo dihal (tabela 1).

Za etiološko opredelitev okužbe je zelo pomembno, da pred uvedbo antibiotika od-vzamemo kužnine za mikrobiološke prei-skave. Največkrat smo odvzeli vzorec urina za semikvantitativno urinokulturo, sledijo hemokulture, urinska antigena za *S. pneu-moniae* in *L. pneumophila* serotip 1, najmanj pa smo odvzeli koprokultur. Vse mikrobiološke preiskave so bile negativne. Največ starostnikov smo zdravili zaradi suma na okužbo dihal. Pregledali smo radiološke slike prsnih organov v računalniškem pro-gramu Issa, kjer ni bilo prepričljivih vnet-nih sprememb. Skoraj 60 % pacientom, ki smo jih odpustili z diagnozo sum na okuž-bo dihal, smo odvzeli urinska antigena za

Tabela 1. Demografski podatki starostnikov z okužbo nejasnega izvora na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje v obdobju 1. 1.–31. 12. 2016. n – število preiskovancev.

Okužba	Vsi starostniki, n (%)	65–75 let, n (%)	> 75 let, n (%)	Moški, n (%)	Ženske, n (%)	Vročina, n (%)
Dihala	27 (39,1)	7 (26)	20 (74)	13 (48,1)	14 (51,9)	18 (66,7)
Sečila	13 (18,8)	3 (23,1)	10 (76,9)	5 (38,5)	8 (61,5)	10 (76,9)
Prebavila	20 (29)	4 (20)	16 (80)	9 (45)	11 (55)	1 (5)
Drugo	9 (13)	2 (22,2)	7 (77,8)	3 (33,3)	6 (66,7)	6 (66,7)
Skupaj	69 (100)	16 (23,2)	53 (76,8)	30 (43,5)	39 (56,5)	35 (50,7)

S. pneumoniae in *L. pneumophila* serotip 1. Pri sumu na okužbo sečil smo pregledali izvid sedimenta urina, zlasti število levkocitov in bakterij. Skoraj 85% pacientov, ki smo jih odpustili z diagnozo sum na okužbo sečil, smo odvzeli vzorec urina za semikvantitativno urinokulturo. Vsem bolnikom, ki smo jih odpustili z diagnozo okužbe nejasnega izvora v okviru kategorije »drugo«, smo odvzeli hemokulture (tabela 2).

Skoraj 73% vseh pacientov z odpustno diagnozo okužba nejasnega izvora je prejelo enega ali dva antibiotika. Najmanj antibiotikov so prejeli pacienti, zdravljeni zaradi suma na okužbo prebavil. Vsi pacienti, zdravljeni zaradi suma na okužbo sečil in okužbami nejasnega izvora v okviru kategorije »drugo«, so prejeli antibiotike (tabela 3).

Najpogosteje smo za zdravljenje okužb nejasnega izvora empirično izbrali amoksicilin s klavulansko kislino (tabela 4).

RAZPRAVA

V obdobju od 1. 1.–31. 12. 2016 smo na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje zdravili 2.993 pacientov. Od teh jih je bilo kar 949 starejših od 65 let, kar znaša 31,7%. V našem prispevku smo od 949 pacientov, starejših od 65 let, pregledali podatke za prvih 466, kar znaša skoraj 48%. V raziskovanem obdobju smo od pregledanih 466 zdravili 69 pacientov z okužbo nejasnega izvora (15%).

V prispevku »Vročina nejasnega izvora in akutna zmedenost pri starostniku«, ki smo ga objavili v zborniku predavanj 10. Bedjaničevega simpozija, smo pregledali podatke za paciente, ki smo jih zdravili na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje v obdobju od 1. 3. 2013–28. 2. 2014. Takrat smo zdravili 2.077 pacientov, od tega 769 pacientov starejših od 65 let, kar je 37%. Vzrok bolezni je ostal nejasen pri 5,2% pacientov, starejših od 65 let (17).

Tabela 2. Mikrobiološki podatki starostnikov z okužbo nejasnega izvora na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje v obdobju 1. 1.–31. 12. 2016. n – število preiskovancev.

Okužba	Hemokulture, n (%)	Urinokulture, n (%)	Urinski antigen, n (%)	Koprokulture, n (%)
Dihala	10 (37)	16 (59,3)	16 (59,3)	1 (3,7)
Sečila	7 (53,8)	11 (84,6)	1 (7,7)	1 (7,7)
Prebavila	1 (5)	4 (20)	1 (5)	9 (45)
Drugo	9 (100)	9 (100)	5 (55,5)	2 (22,2)
Skupaj	27 (39,1)	40 (58)	23 (33,3)	13 (18,8)

Tabela 3. Antibiotično zdravljenje starostnikov z okužbo nejasnega izvora na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje v obdobju 1. 1.–31. 12. 2016. n – število preiskovancev.

Okužba	Antibiotiki, n (%)
Dihala	26 (96,3)
Sečila	13 (100)
Prebavila	2 (10)
Drugo	9 (100)
Skupaj	50 (72,5)

Primerjava obeh prispevkov pokaže, da se število hospitaliziranih pacientov iz leta v leto povečuje, povečal se je tudi delež hospitaliziranih starostnikov. Delež starostnikov, ki smo jih v letu 2016 zdravili zaradi okužbe nejasnega izvora, se je bistveno povečal.

Zlasti pri starostnikih nad 75 let so pogostejše okužbe, ki potekajo neznačilno. S starostjo slabijo vsi fiziološki mehanizmi. Posledično pride do oslabiljene naravne, protitelesne in celične imunosti ter oslabiljenega delovanja organskih sistemov. Dihalna funkcija pri starostnikih slabi na različnih ravneh, kar pogosto pripelje do nejasnih okužb dihal. Zaradi pomanjkanja celične in protitelesne imunosti se povečajo reakcije, ki so večinoma usmerjene proti antigenom črevesnih bakterij in povzročajo kronično vnetje v črevesni sluznici. Morda je to razlog za pogoste etiološko neoprede-

ljene okužbe prebavil. Poleg stalnih urinskih katetrov, ki so pri starostnikih pogosti, tudi drugi dejavniki prispevajo k nejasnim okužbam sečil.

Vročina je pomemben, a nespecifičen znak okužbe. Vročino smo opredelili kot telesno temperaturo nad 38 °C in je bila večinoma povišana pri pacientih s sumom na okužbo sečil, sumom na okužbo dihal in sumom na sepsa. Pri pacientih s sumom na okužbo prebavil telesna temperatura praviloma ni bila povišana.

Če bi upoštevali, da imajo starostniki s pridruženimi temeljnimi boleznimi in oskrbovanci domov za kronično nego nižje vrednosti za vročino, ki je definirana kot timpanično izmerjena temperatura nad 37,2 °C, rektalno izmerjena temperatura nad 37,5 °C ali povišanje temperature za več kot 1,3 °C nad bazalno temperaturo, bi bilo število starostnikov z vročino verjetno še višje.

Tabela 4. Antibiotično zdravljenje starostnikov z nejasnim vzrokom bolezni na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje v obdobju 1. 1.–31. 12. 2016. OKSA – oksacilin, AMC – amoksicilin/klavulanska kislina, TZP – piperacilin/tazobaktam, CXM – cefuroksim, CEF – ceftriakson, CIP – ciprofloksacin, MXF – moksifloksacin, LVX – levofloksacin, AZ – azitromicin, MET – metronidazol, GM – gentamicin, ETP – ertapenem, NF – nitrofurantoin.

Antibiotik	Število starostnikov z nejasnim vzrokom bolezni, zdravljenih z antibiotično terapijo				
	Dihala	Sečila	Prebavila	Drugo	Skupaj
OKSA				1	1
AMC	17	5		3	25
TZP	2			4	6
CXM	2	2		2	6
CEF	1	2		1	4
CIP				1	1
MXF	2			1	3
LVX	2			1	3
AZ			2		2
MET		1			1
GM		2		1	3
ETP	1	2			3
NF				1	1
Brez antibiotika	1		18		19

Pri izbranih starostnikih so bile mikrobiološke preiskave negativne. Če bi vsem pacientom odvzeli kužnine za mikrobiološke preiskave, bi bilo verjetno več etiološko opredeljenih okužb.

Zelo pomembno je, da pravilno in pravočasno odzamemo kužnine za mikrobiološke preiskave, nato pa čimprej uvedemo empirično antibiotično zdravljenje. Večinoma smo uporabili antibiotični terapevtski poizkus, saj je kar 72,5 % pacientov prejelo enega ali več antibiotikov. Po prejemu antibiograma kužnin pa je potrebno usmerjeno antibiotično zdravljenje. Zelo smo zadovoljni, da smo kar 90 % pacientov s sumom na okužbo prebavil zdravili le simptomatsko.

ZAKLJUČEK

Število hospitaliziranih pacientov se iz leta v leto povečuje, prav tako tudi delež hospitaliziranih starostnikov. Starostniki nad 75 let so posebna skupina pacientov, pri kateri lahko okužbe potekajo neznačilno, več je tudi okužb nejasnega izvora. Prav tej skupini moramo zato zlasti ob sprejemu posvetiti še posebno pozornost.

ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujemo Branku Andrenšku za izpis osnovnih podatkov o pacientih iz integriranega računalniško podprtega informacijskega sistema BIRPIS21.

LITERATURA

1. Statistični urad Republike Slovenije. Število in sestava prebivalstva [internet]. 2017 [citirano 2017 Jul 5]. Dosegljivo na: <http://www.stat.si/StatWeb/Field/Index/17/104>
2. World Health Organization (WHO). Definition of an older or elderly person [internet]. 2011 [citirano 2017 Jun 16]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>
3. Tomažič J. Okužbe pri bolniku s sladkorno boleznijo, alkoholiku in starostniku. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014/2015. p. 430-1.
4. Maraspin Čarman V, Videčnik Zorman J, Strle F. Značilnosti okužb pri starostnikih. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014/2015. p. 27-9.
5. Ihan A. Imunski sistem pri starostnikih. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Zbornik predavanj. Infektološki simpozij; 2010 Mar 27; Ljubljana. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja KC Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni z epidemiologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana; 2010. p. 49-50.
6. Gomez CR, Boehmer ED, Kovacs EJ. The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol.* 2005; 17 (5): 457-62.
7. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transpl Int.* 2009; 22 (11): 1041-50.
8. Cassel CK, Leipzig R, Cohen HJ, et al. *Geriatric medicine. An evidence-based approach.* 4th ed. New York: Springer-Verlag; 2003. p. 29-30.
9. Taffet GE. Normal aging [internet]. 2017 [citirano 2017 Jun 29]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/contents/normal-aging>
10. Ihan A. Imunski sistem in odpornost. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2001.
11. Ihan A. Do odpornosti z glavo. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2004.
12. Mekjavic IB, Eiken O. Contribution of thermal and nonthermal factors to the regulation of body temperature in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2006; 100 (6): 2065-72.
13. Videčnik Zorman J, Maraspin Čarman V. Vročina nejasnega izvora pri starostnikih. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Zbornik predavanj. Infektološki simpozij; 2010 Mar 27; Ljubljana. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni z epidemiologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana; 2010. p. 97-103.
14. Norman DC, Wong MB, Yoshikawa TT. Fever of unknown origin in older persons. *Infect Dis Clin North Am.* 2007; 21 (4): 937-45.
15. Castle SC, Norman DC, Yeh M, et al. Fever response in the elderly: are the older truly colder? *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39 (9): 853-7.
16. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore).* 1961; 40: 1-30.
17. Stupica D. Bolnik z zvišano telesno temperaturo. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014/2015. p. 109-14.
18. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis.* 2006; 38 (8): 632-8.
19. Tal S, Guller V, Gurevich A, et al. Fever of unknown origin in the elderly. *J Intern Med.* 2002; 252 (4): 295-304.
20. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1993; 41 (11): 1187-92.
21. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloo JA, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia reumatica: pathophysiology and management. *Drugs Aging.* 2006; 23 (8): 627-49.
22. Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis.* 2002; 34 (6): 806-12.
23. Esposito AL, Gleckman RA. Fever of unknown origin in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1978; 26 (11): 498-505.
24. Linsk H. HIV and the elderly. *Families Soc.* 1994; 75: 362-72.
25. Krznar A, Nose Mijanović M, Simoniti M, et al. Fever of unknown origin and acute confusion in the elderly. Proceedings of the 10th Bedjanič Symposium; 2015 May 19; Maribor, Slovenia. Maribor: Zdravniško društvo Maribor, Združenje za infektologijo; c2015. p. 189-200.

Mateja Pirš¹, Iztok Štrumbelj², Slavica Lorenčič - Robnik³, Barbara Zdolšek⁴, Helena Ribič⁵, Martina Kavčič⁶, Tatjana Harlander⁷, Ingrid Berce⁸, Jerneja Fišer⁹

Občutljivost bakterij za antibiotike pri starostnikih in drugih starostnih skupinah

Antimicrobial Susceptibility of Common Bacterial Isolates in Adults over 64 Years of Age and Other Age Groups

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: občutljivost bakterij za antibiotike, kumulativni antibiogram, otroci, mlajši od 15 let, odrasli, starejši od 64 let

Odpornost klinično pomembnih bakterijskih vrst proti antibiotikom narašča po vsem svetu in postaja resen javnozdravstveni problem. Dobro poznavanje občutljivosti povzročiteljev okužb je pogoj za pripravo in posodabljanje priporočil za izkustveno zdravljenje ter nadzorovano uporabo protimikrobnih zdravil. V splošnem velja, da je delež bakterij, odpornih proti različnim antibiotikom, nižji pri mlajših starostnih skupinah in višji pri starostnikih. Vendar pa obstajajo izrazite razlike v deležih odpornosti posameznih bakterijskih vrst za določene antibiotike, kar se je pokazalo tudi pri analizi podatkov za populacijo otrok, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let, ki so bili obravnavani v slovenskih mikrobioloških laboratorijih, ki izvajajo klinično diagnostiko. Odpornost najpomembnejših patogenov, kot so npr. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter baumannii* (z izjemo *Streptococcus pneumoniae*), je bila na splošno manjša pri otrocih, mlajših od 15 let, kot pri odraslih, starejših od 64 let. Naši rezultati so potrdili, da je starostna stratifikacija podatkov o občutljivosti za patogene priporočljiva in da je treba te podatke upoštevati pri preverjanju ustreznosti priporočil za uporabo protimikrobnih zdravil.

¹ Doc. dr. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; mateja.pirs@mf.uni-lj.si

² Mag. Iztok Štrumbelj, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

³ Slavica Lorenčič - Robnik, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

⁴ Barbara Zdolšek, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

⁵ Helena Ribič, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

⁶ Martina Kavčič, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Verdijeve ulica 11, 6000 Koper

⁷ Tatjana Harlander, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

⁸ Ingrid Berce, dr. vet. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Nova Gorica, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Vipavska cesta 13, 5000 Nova Gorica

⁹ Jerneja Fišer, dr. med., Mikrobiološki laboratorij, Splošna bolnišnica »Dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici

ABSTRACT

KEY WORDS: antimicrobial susceptibility, cumulative antibiogram, children younger than 15 years of age, adults over 64 years of age

Antimicrobial resistance is increasingly being reported from all over the world and is a growing public health threat. Surveillance of antimicrobial resistance is essential for defining and adapting empiric treatment and antimicrobial stewardship. While it is generally presumed that the level of antimicrobial resistance is lower in children and higher in the elderly, there are considerable differences in resistance percentages for many important pathogen-antibiotic combinations. Our analysis of antimicrobial resistance of bacterial isolates in populations of children younger than 15 years and adults older than 64 years of age who were treated in Slovenian medical institutions confirmed the existence of such differences in some of the clinically most important pathogens, such as *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* (with *Streptococcus pneumoniae* as a notable exception). The results support the conclusion that age stratification of antimicrobial susceptibility data is useful and should be taken into account in reviews of validity of current recommendations for the use of antimicrobials.

UVOD

Odpornost klinično pomembnih bakterijskih vrst proti antibiotikom narašča po vsem svetu in je eden izmed pomembnih javnozdravstvenih problemov. Spremljanje odpornosti bakterij proti antibiotikom je ena od ključnih aktivnosti za pripravo in preverjanje ustreznosti priporočil za izkustveno zdravljenje kot tudi za oblikovanje ustreznih strategij za upočasnitev naraščanja odpornosti bakterij proti antibiotikom (1–3). Odpornost bakterij proti antibiotikom v Sloveniji spremljajo klinični mikrobiološki laboratoriji, ki analizirajo kumulativne podatke za klinično pomembne bakterijske izolate v Sloveniji. Ti podatki so prosto dosegljivi na spletni strani Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) (4). Za primerjavo rezultatov kumulativne analize odpornosti bakterij med državami so sicer najprimernejši podatki o občutljivosti izbranih bakterijskih vrst, osamljenih iz hemokultur in likvorjev, ki se spremljajo v okviru evropske mreže European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net),

ki jo koordinira in vodi Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC). Slovenski del rezultatov, EARS-Net Slovenija, je prosto dosegljiv na spletnem naslovu Nacionalnega inštituta za javno zdravje, vsi EARS-Net podatki pa so prosto dostopni na spletni strani ECDC. Analize občutljivosti bakterij za antibiotike običajno zajemajo podatke o občutljivosti vseh prvih izolatov posameznih bakterijskih vrst, ki so bile osamljene iz kliničnih kužnin, ne glede na starost bolnika. Tako na primer ocenjujejo, da preko 95 % vseh podatkov v EARS-Net prihaja iz odrasle populacije (5). Pomembna večja analiza podatkov o občutljivosti izbranih bakterij, osamljenih iz krvi pri otrocih, je bila narejena v sklopu projekta ARPEC (angl. *Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children*), kjer so med drugim zbirali podatke o občutljivosti bakterij, osamljenih iz krvi pri otrocih do 18. leta starosti. V projektu je sodelovala tudi Slovenija. Ko so primerjali podatke o občutljivosti na antibiotike pri otrocih s celokupnimi podatki, zbranimi v sklopu mreže

EARS-Net, so se pokazale razlike pri več pomembnih patogenih. Pri *Escherichia coli* in *Klebsiella pneumoniae* je bila odpornost proti fluorokinolonom nižja, zanimivo pa se delež *E. coli* in *K. pneumoniae*, ki so bile odporne proti tretji generaciji cefalosporinov med ARPEC in EARS-Net ni pomembno razlikoval. Pri *Pseudomonas aeruginosa* so opažali višjo odpornost proti aminoglikozidom in proti karbapenemom ter podobno višjo odpornost *Streptococcus pneumoniae* za makrolide. Pri *Staphylococcus aureus* so sicer zasledili nižji delež proti meticilinu odpornih izolatov (angl. *meticillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), vendar razlika ni bila statistično značilna. Hkrati se je izkazalo, da so bakterije, osamljene pri otrocih, mlajših od enega leta starosti, pogosto bolj odporne proti antibiotikom kot pri starejših otrocih (5). Tako obširna in sistematična analiza, kjer bi primerjali podatke o občutljivosti vseh najpomembnejših invazivnih izolatov pri odraslih, starejših od 64 let, s podatki za celokupno populacijo oz. po starostnih skupinah sicer še ni bila objavljena. Kljub temu pa v številnih raziskavah ugotavljajo, da je delež odpornih bakterij pri starejši populaciji na splošno višji kot pri otrocih (6–8). Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je za izboljšanje sistematiziranega spremljanja priporočila nadgradnjo obstoječih sistemov za spremljanje občutljivosti za antibiotike (npr. evropski EARS-Net) v t. i. GLASS (angl. *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*). Po sistemu GLASS se bo na svetovnem nivoju med drugim spremljalo odpornost proti antibiotikom, ne samo med invazivnimi izolati, temveč bodo vključene tudi druge klinične kužnine, zajetih pa bo tudi nekaj dodatnih kritično pomembnih organizmov (npr. *Salmonella* spp. in *Neisseria gonorrhoeae*). Pridobljene podatke o občutljivosti za antibiotike se bo med drugim lahko razporedilo tudi po starostnih skupinah in spolu. Predvideno je, da bo sistem GLASS lahko v omejenem obsegu začel pridobivati

podatke že za leto 2016, pričakuje pa se, da bo do leta 2019 sodelovalo do 40 % članic SZO (3).

V Sloveniji že skoraj 20 let sodelujemo v projektu EARS-Net (oz. predhodnem projektu European Antimicrobial Resistance Surveillance System), od leta 2011 pa sistematično spremljamo podatke o občutljivosti najpomembnejših bakterijskih patogenov iz vseh kliničnih kužnin v sklopu SKUOPZ. Namen našega prispevka je bil prikazati in primerjati podatke o občutljivosti najpogostejših izolatov, ki so bili pri rutinskem delu osamljeni iz kliničnih kužnin pri dveh starostnih skupinah – otrocih, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let, ki so bili obravnavani v slovenskih zdravstvenih ustanovah v letu 2016. S pridobljenimi podatki smo želeli opozoriti na precejšnje razlike, ki se pri nekaterih bakterijah pojavljajo tako s stališča celokupne odpornosti proti antibiotikom pri nekaterih bakterijah še posebej pa pri posameznih kombinacijah bakterija–antibiotik glede na starostne skupine, kar ima lahko pomembne posledice za izbor izkustvene terapije.

MATERIALI IN METODE

Zajem podatkov

Podatke o občutljivosti najpomembnejših izolatov, osamljenih pri rutinskem delu iz kliničnih kužnin, pri bolnikih, mlajših od 15 let in starejših od 64 let, ki so bili obravnavani v obdobju 1. 1.–31. 12. 2016, smo zajeli iz laboratorijskih informacijskih sistemov slovenskih mikrobioloških laboratorijev, ki izvajajo klinično diagnostiko. Podatke so prispevali laboratoriji Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani (IMI), Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH) (Celje, Koper, Kranj, Maribor, Murska Sobota, Nova Gorica in Novo Mesto) in Splošne bolnišnice »Dr. Franca Derganca« iz Nove Gorice. Zajem podatkov je bil narejen na enak način kot za letne analize, ki jih izvaja SKUOPZ.

Določanje občutljivosti za antibiotike

Izolatom smo določili občutljivost za antibiotike z diski z metodo difuzije v agarju ali z uporabo avtomatiziranega sistema Vitek2 (Biomérieux, Francija). V posameznih primerih smo določili tudi minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za izbrane antibiotike z gradient difuzijskimi testi. Rezultate smo interpretirali po evropskih smernicah EUCAST (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (9).

Kumulativni antibiogrami

Po priporočilih CLSI (angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*) in evropskih smernicah lahko za pripravo smernic za izkustveno zdravljenje zberemo podatke s kumulativnimi antibiogrami, ki zajamejo občutljivost prvih izolatov iste bakterijske vrste na bolnika v določenem časovnem obdobju (10, 11).

REZULTATI Stafilokoki

S. aureus smo osamili pri 1.334 otrocih, mlajših od 15 let, in 3.332 odraslih, starejših od 64 let. Delež MRSA pri otrocih, mlajših od 15 let, je znašal 3,7%, kar je bistveno nižje kot pri odraslih nad 64 let (13,5%).

Nižji je bil tudi delež izolatov odpornih proti klindamicinu (4,0% otroci pod 15 let, 16,6% odrasli nad 64 let), eritromicinu (5,7% otroci pod 15 let, 17,6% odrasli nad 64 let) in ciprofloksacinu (0,9% otroci pod 15 let, 17,2% odrasli nad 64 let). Razlike smo opažali tudi pri odpornosti proti penicilinu (90,8% otroci pod 15 let, 87,1% odrasli nad 64 let) (tabela 1).

Precejšnje razlike smo opažali pri MRSA (50 izolatov otroci pod 15 let, 462 izolatov odrasli nad 64 let), kjer se jasno vidi, da pri otrocih, mlajših od 15 let, prevladujejo izolati MRSA, ki so odporni samo proti betalaktamskim antibiotikom (samo 14,0% izolatov je bilo odpornih proti klindamicinu, 24,0% proti eritromicinu in 12,0% proti ciprofloksacinu). Pri odraslih je bila proti klindamicinu, eritromicinu in ciprofloksacinu odpornih večina (preko 91%) izolatov. Proti tetraciklinu je bilo odpornih 8,7% izolatov pri otrocih pod 15 let in 4,2% pri odraslih nad 64 let.

Enterokoki

Enterococcus faecalis smo osamili pri 933 otrocih, mlajših od 15 let, in 3.463 odraslih, starejših od 64 let. Proti vankomicinu odporen sev (angl. *vancomycin-resistant enterococci*, VRE) med prvimi izolati iz kliničnih

Tabela 1. Delež občutljivosti prvih izolatov *Staphylococcus aureus* iz kliničnih kužnin za antibiotike, osamljenih pri otrocih, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let, v letu 2016. *S. aureus* – *Staphylococcus aureus*, MRSA – proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (angl. *meticillin-resistant Staphylococcus aureus*), N – število prvih izolatov, PEN – penicilin, OXA – oksacilin (angl. *oxacillin*), VAN – vankomicin, ERI – eritromicin, KLI – klindamicin, RIF – rifampicin, SXT – trimetoprim sulfametoksazol (angl. *trimetoprim sulfamethoxazole*), GEN – gentamicin, CIP – ciprofloksacin, LZD – linezolid, TET – tetraciklin.

Delež občutljivosti prvih izolatov iz kliničnih kužnin (%)													
Bakterija	Starost (leta)	N	PEN	OXA	VAN	ERI	KLI	RIF	SXT	GEN	CIP	LZD	TET
<i>S. aureus</i>	< 15	1.334	9,2	96,3	100	94,6	96,0	99,5	99,0	95,1	99,1	99,9	97,7
<i>S. aureus</i>	> 64	3.332	12,6	86,5	100	82,3	83,5	99,7	99,5	94,8	82,8	100	97,7
MRSA	< 15	50	0	0	100	80,0	86,0	100	98,0	98,0	88,0	100	91,3
MRSA	> 64	462	0	0	100	8,5	8,1	99,2	98,9	95,3	8,7	100	95,8

kužnin smo zasledili samo pri enem odraslem bolniku, starejšem od 64 let (0,03 %). Opazili smo višji delež izolatov z nizko stopnjo odpornosti proti gentamicinu v otroški populaciji in nižji delež izolatov, odpornih proti flourokinolonom (tabela 2).

Enterococcus faecium smo osamili pri 49 otrocih, mlajših od 15 let, in 1.143 odraslih, starejših od 64 let. VRE med prvimi izolati iz kliničnih kužnin pri otrocih, mlajših od 15 let, nismo opazili, pri odraslih, starejših od 64 let, pa je bilo VRE 1,2 % prvih izolatov. Opazili smo nižji delež izolatov z nizko stopnjo odpornosti proti gentamicinu v otroški populaciji in bistveno nižji delež izolatov odpornih proti flourokinolonom (tabela 2).

Streptokoki

Pri *Streptococcus pyogenes* nismo opazili pomembnih razlik v občutljivosti na antibiotike med izolati pri otrocih, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let (tabela 3a). Delež izolatov, odpornih proti makrolidom in klindamicinu, je bil majhen (< 5%).

Pri *Streptococcus agalactiae* smo pri otrocih, mlajših od 15 let, opazili nižji delež izolatov odpornih proti eritromicinu (17,5% otroci pod 15 let, 33,0% odrasli nad 64 let) in klindamicinu (18,6% otroci pod 15 let, 22,4% odrasli nad 64 let) (tabela 3a).

Pri *S. pneumoniae* smo opazili nekoliko višji delež izolatov z zmanjšano občutljivostjo (MIK za parenteralni penicilin > 0,06 mg/l) za penicilin pri otrocih pod 15 let (16,4 %)

Tabela 2. Delež občutljivosti prvih izolatov enterokokov *Enterococcus faecalis* in *Enterococcus faecium* iz kliničnih kužnin za antibiotike, osamljenih pri otrocih, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let, v letu 2016. *E. faecalis* – *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* – *Enterococcus faecium*, N – število prvih izolatov, AM – ampicilin, VAN – vankomicin, GHL – gentamicin visoka koncentracija (angl. *gentamicin high-level*), LZ – linezolid, CIP – ciprofloksacin, NIT – nitrofurantoin.

Bakterija	Starost (leta)	N	Delež občutljivosti prvih izolatov enterokokov iz kliničnih kužnin (%)					
			AM (%)	VAN (%)	GHL ^a (%)	LZ (%)	CIP (%)	NIT (%)
<i>E. faecalis</i>	< 15	933	100	100	86,7	98,9	94,7	99,8
<i>E. faecalis</i>	> 64	3.463	98,6	99,9	73,8	99,6	66	99,8
<i>E. faecium</i>	< 15	49	36,7	100	0	100	50	/ ^b
<i>E. faecium</i>	> 64	1.143	5,2	98,8	2,2	99,7	10	/ ^b

^a delež izolatov z nizko stopnjo odpornosti (angl. *low-level resistance*, LLR)

^b naravna odpornost ali ni testirano

Tabela 3a. Delež občutljivosti prvih izolatov beta hemolitičnih streptokokov *Streptococcus pyogenes* in *Streptococcus agalactiae* na antibiotike iz kliničnih kužnin osamljenih pri otrocih, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let, v letu 2016. N – število prvih izolatov, PEN – penicilin, VAN – vankomicin, ERI – eritromicin, KLI – klindamicin.

Bakterija	Starost (leta)	N	Delež občutljivosti prvih izolatov iz kliničnih kužnin (%)			
			PEN	VAN	ERI	KLI
<i>Streptococcus pyogenes</i>	< 15	819	100	100	96,7	97,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	> 64	123	100	100	95,1	95,9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	< 15	197	100	100	82,5	81,4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	> 64	679	100	100	77,0	77,6

kot pri odraslih nad 64 let (13,4 %) (tabela 3b). Posebej smo analizirali občutljivost izolatov pnevmokokov za penicilin po kriterijih za zdravljenje pljučnic. Preko 90 % izolatov pnevmokokov je bilo občutljivih za penicilin v ustreznih odmerkih; delež izolatov z MIK > 0,5 oz. 1 mg/l je bil pri otrocih pod 15 let nižji kot pri odraslih, delež izolatov z MIK > 2 mg/l pa se med obema populacijama ni razlikoval (tabela 3c). Opažali smo tudi višji delež pnevmokokov z zmanjšano občutljivostjo pri otrocih pod 15 let za ampicilin (8,6 % otroci pod 15 let, 6,3 % odrasli nad 64 let) in cefotaksim (2,8 % otroci pod 15 let, 1,0 % odrasli nad 64 let). Pri občutljivosti za eritromicin večjih raz-

lik med skupinama nismo opazili, opazili pa smo višji delež pnevmokokov z zmanjšano občutljivostjo za klindamicin (13,6 % otroci pod 15 let, 10,6 % odrasli nad 64 let) (tabela 3b).

Enterobakterije

Pri *E. coli* smo opazili nižji delež izolatov, odpornih proti amoksicilinu s klavulansko kislino, tako za zdravljenje okužb nasploh kot za zdravljenje nezapletenih cistitisov (15,9 (6,6 %) otroci pod 15 let, 28,8 (15,8 %) odrasli nad 64 let) in cefotaksimu (4,4 % otroci pod 15 let, 12,2 % odrasli nad 64 let). Delež *E. coli*, ki izločajo betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended-*

Tabela 3b. Delež občutljivosti prvih izolatov *Streptococcus pneumoniae* iz kliničnih kužnin za antibiotike osamljenih pri otrocih, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let, v letu 2016. *S. pneumoniae* – *Streptococcus pneumoniae*, N – število prvih izolatov, PEN – penicilin, po. – peroralno zdravljenje, iv. – intravenozno zdravljenje, mgt – kriterij za zdravljenje meningitisa, AM – ampicilin, CTX – cefotaksim (angl. *cefotaxime*), VAN – vankomicin, ERI – eritromicin, KLI – klindamicin, SXT – trimetoprim sulfametoksazol (angl. *trimethoprim sulfamethoxazole*), LVX – levofloksacin (angl. *levofloxacin*), MXF – moksifloksacin (angl. *moxifloxacin*).

Delež občutljivosti prvih izolatov iz kliničnih kužnin (%)													
Bakterija	Starost (leta)	N	PEN (po.)	PEN (iv.)	PEN (mgt)	AM	CTX	VAN	ERI	KLI	SXT	LVX	MXF
<i>S. pneumoniae</i>	< 15	590	83,8	83,8	83,8	91,6	97,2	100	80,2	86,4	81,8	100	99,8
<i>S. pneumoniae</i>	> 64	523	86,6	86,6	86,6	93,7	99,0	100	79,9	89,3	82,1	99,0	99,0

Tabela 3c. Delež občutljivosti prvih izolatov pnevmokokov iz kliničnih kužnin za penicilin, osamljenih pri otrocih, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let, v letu 2016, interpretirano po kriterijih za zdravljenje pljučnic. iv. – intravenozno, MIK – minimalna inhibitorna koncentracija, % S – delež občutljivosti, MIE – milijon internacionalnih enot.

Občutljivost za iv. penicilin pri zdravljenju pljučnice pri odraslem bolniku pri različnih odmerkih penicilina (MIK penicilina)	Starost (leta)	
	% S < 15	% S > 64
Občutljivost za iv. penicilin pri zdravljenju pljučnice pri odraslem bolniku z odmerki 1,2 g (2 MIE) × 4 (MIK ≤ 0,5 mg/l)	92,9	94,3
Občutljivost za iv. penicilin pri zdravljenju pljučnice pri odraslem bolniku odmerku 2,4 g (4 MIE) × 4 ali 1,2 g (2 MIE) × 6 (MIK ≤ 1 mg/l)	95,8	97,3
Občutljivost za iv. penicilin v odmerku 2,4 g (4 MIE) × 6 (MIK ≤ 2 mg/l)	99,7	99,4

spectrum beta-lactamases, ESBL), je bil skoraj trikrat nižji pri otrocih (4,0 %), kot pri odraslih, starejših od 64 let (11,3 %). Opazili smo tudi nižji delež odpornosti proti ciprofloksacinu (3,5 % otroci pod 15 let, 28,7 % odrasli nad 64 let), gentamicinu (4,7 % otroci pod 15 let, 10,9 % odrasli nad 64 let) in trimetoprim sulfametoksazolu (24,0 % otroci pod 15 let, 33,2 % odrasli nad 64 let). Pri izolatih *E. coli*-ESBL smo pri večini antibiotikov opazili nižje deleže odpornosti pri otrocih, mlajših od 15 let, z izjemo trimetoprim sulfametoksazola, amikacina in nitrofurantoina (tabela 4).

Pri *K. pneumoniae* smo pri otrocih opazili nižji delež izolatov, odpornih proti amoksisicilinu s klavulansko kislino, tako za zdravljenje okužb nasploh kot za zdravljenje nezapletenih cistitisov (7,2/3,2 % otroci pod 15 let, 25,5/19,8 % odrasli nad 64 let), piperacilinu s tazobaktamom (4,5 % otroci pod 15 let, 19,0 % odrasli nad 64 let), cefotaksimu (2,0 % otroci pod 15 let, 16,1 % odrasli nad 64 let), ciprofloksacinu (0,8 % otroci pod 15 let, 25,8 % odrasli nad 64 let), gentamicinu (3,1 % otroci pod 15 let, 10,5 % odrasli nad 64 let) in trimetoprim sulfametoksazolu (8,3 % otroci pod 15 let, 27,0 % odrasli nad 64 let) (tabela 4). Delež *K. pneumoniae*-ESBL je bil pri otrocih bistveno nižji (1,7%) kot pri odraslih nad 64 let (17,5 %). Pri izolatih *K. pneumoniae*-ESBL primerjava občutljivosti za antibiotike zaradi majhnega števila otrok s tovrstnimi izolati (skupno šest) ni bila izvedljiva (tabela 4).

Pseudomonas aeruginosa

Pri *P. aeruginosa* smo pri otrocih opazili nižji delež odpornih izolatov pri vseh testiranih antibiotikih, še posebej pa so izstopali deleži odpornih sevov proti piperacilinu s tazobaktamom (2,5 % otroci pod 15 let, 11,1 % odrasli nad 64 let), ceftazidimu (1,7 % otroci pod 15 let, 9,4 % odrasli nad 64 let), imipenemu (2,8 % otroci pod 15 let, 11,7 % odrasli nad 64 let) in ciprofloksacinu (3,1 % otroci pod 15 let, 19,1 % odrasli nad 64 let) (tabela 5).

Acinetobacter baumannii

Število izolatov *Acinetobacter baumannii* je bilo pri otrocih majhno (27). Pri *A. baumannii* smo pri otrocih opazili nižji delež odpornih izolatov pri vseh testiranih antibiotikih, še posebej pa pri imipenemu (0 % otroci pod 15 let, 40,2 % odrasli nad 64 let) in pri aminoglikozidih (tabela 6).

Stenotrofomonas maltophilia

Pri *Stenotrofomonas maltophilia* večjih razlik nismo opazili, občutljivost za trimetoprim/sulfametoksazol je bila dobra v obeh starostnih skupinah (tabela 7).

Haemophilus influenzae* in *Moraxella catarrhalis

Pri *Haemophilus influenzae* smo pri otrocih opazili nižji delež izolatov, odpornih proti ampicilinu (15,8 % otroci pod 15 let, 22,9 % odrasli nad 64 let), amoksisicilinu s klavulansko kislino (6,6 % otroci pod 15 let, 11,0 % odrasli nad 64 let), parenteralnemu cefuroksimu (18,1 % otroci pod 15 let, 24,4 % odrasli nad 64 let) in trimetoprim sulfametoksazolu (19,7 % otroci pod 15 let, 34,2 % odrasli nad 64 let) (tabela 8).

Pri *Moraxella catarrhalis* nismo opazili pomembnih razlik v občutljivosti za antibiotike med obema populacijama (tabela 8).

RAZPRAVA

Dobro poznavanje občutljivosti povzročiteljev okužb je pogoj za pripravo in posodabljanje priporočil za izkustveno zdravljenje ter nadzorovano uporabo protimikrobnih zdravil. Zadnja priporočila za uporabo antibiotikov v bolnišnicah (Univerzitetni klinični center Ljubljana) so izšla leta 2013 (12). Odpornost bakterij proti antibiotikom se spremlja predvsem z analizo kumulativnih podatkov o občutljivosti vseh prvih izolatov posameznih bakterijskih vrst v letu na bolnika, ki so bile osamljene iz kliničnih kužnin ne glede na starost bolnika. V tovrstnih analizah običajno prevladujejo podatki iz odrasle populacije (5). V splošnem sicer

Tabela 4. Delež občutljivosti prvih izolatov enterobakterij *Escherichia coli* in *Klebsiella pneumoniae* iz kliničnih kužnin za antibiotike, osamljenih pri otrocih, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let, v letu 2016. *E. coli* – *Escherichia coli*, ESBL – beta laktamaze z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended-spectrum beta-lactamases*), *K. pneumoniae* – *Klebsiella pneumoniae*, N – število prvih izolatov, AM – ampicilin, AMC – amoksiliciln/klavulansko kislino (angl. *amoxicillin/clarulanic acid*), AMCu – amoksiliciln s klavulansko kislino, urinski kriterij, TZP – piperacilin tazobaktam, CXMp – parenteralni cefuroksim (angl. *cefuroxime*), CTX – cefotaksim (angl. *cefotaxime*), CAZ – ceftazidim, FEP – cefepim, ETP – ertapenem, IPM – imipenem, CIP – ciprofloksacin, GEN – gentamicin, AN – amikacin, SXT – trimetoprim sulfametoksazol (angl. *trimethoprim sulfamethoxazole*), NIT – nitrofurantoin.

Bakterija	Starost (leta)	N	Delež občutljivosti prvih izolatov enterobakterij iz kliničnih kužnin (%)														
			AM	AMC	AMCu	TZP	CXMp	CTX	CAZ	FEP	ETP	IPM	CIP	GEN	AN	SXT	NIT
<i>E. coli</i>	< 15	2.793	55,9	84,1	93,4	97,4	95,1	95,6	96,1	96,6	100	100	94,5	95,3	99,3	76,0	99,6
<i>E. coli</i>	> 64	11.894	45,8	71,2	84,2	92,2	83,2	87,8	88,5	89,9	99,9	100	71,3	89,1	98,9	66,8	98,6
<i>E. coli</i> -ESBL	< 15	112	0	58,2	70,0	87,4	0,9	0,9	17,9	50,0	100	100	31,3	72,3	98,1	21,4	98,8
<i>E. coli</i> -ESBL	> 64	1.347	0	20,2	41,1	70,4	0,8	1	11,4	24,4	99,8	100	5	53,6	94,2	22,5	95,5
<i>K. pneumoniae</i>	< 15	360	/ ^a	92,8	96,8	95,5	97,8	98,0	97,8	98,8	100	100	99,2	96,9	98,3	91,7	/ ^a
<i>K. pneumoniae</i>	> 64	2.626	/ ^a	74,5	80,2	81,0	78,5	83,9	81,5	83,6	99,1	99,9	74,2	89,5	98,8	73,0	/ ^a
<i>K. pneumoniae</i> -ESBL	< 15	6 ^b															
<i>K. pneumoniae</i> -ESBL	> 64	460	/ ^a	4,7	14,8	23,6	0,2	20,5	1,7	5,4	96,7	99,8	4,6	46,5	97,6	3,4	/ ^a

^a naravna odpornost ali ni testirano

^b premajhno število izolatov za kumulativni antibiogram (meja je 30)

velja, da je delež bakterij, odpornih proti različnim antibiotikom, višji pri starejših starostnih skupinah, vendar obstajajo izrazite razlike v deležih odpornosti posameznih bakterijskih vrst na določene antibiotike (kombinacija bakterija–antibiotik), zato je ločena analiza bistvenega pomena (5, 6).

Pri analizi podatkov o občutljivosti najpogostejših izolatov, ki so bili pri rutinskem

delu osamljeni iz kliničnih kužnin otrok, mlajših od 15 let, smo v primerjavi z odraslimi, starejšimi od 64 let, na splošno opazili nižje deleže odpornih bakterij pri otrocih (tabele 1–8).

Pri *S. aureus* smo na splošno opazili, da so izolati bolj občutljivi za večino testiranih antibiotikov v skupini otrok, mlajših od 15 let, kot v skupini odraslih, starejših od

Tabela 5. Delež občutljivosti prvih izolatov *Pseudomonas aeruginosa* iz kliničnih kužnin za antibiotike, osamljenih pri otrocih, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let, v letu 2016. N – število prvih izolatov, TZP – piperacilin tazobaktam, CAZ – ceftazidim, FEP – cefepim, IPM – imipenem, MEM – meropenem, CIP – ciprofloksacin, LVX – levofloksacin (angl. *levofloxacin*), GEN – gentamicin, AN – amikacin.

Bakterija	Starost (leta)	N	Delež občutljivosti prvih izolatov iz kliničnih kužnin (%)								
			TZP	CAZ	FEP	IPM	MEM	CIP	LVX	GEN	AN
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 15	353	97,5	98,3	97,7	97,2	96,6	96,9	97,4	95,2	96,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 64	2.815	88,9	90,6	95,0	88,3	87,3	80,9	77,5	91,3	92,0

Tabela 6. Delež občutljivosti prvih izolatov *Acinetobacter baumannii* iz kliničnih kužnin za antibiotike, osamljenih pri otrocih, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let, v letu 2016. N – število prvih izolatov, IPM – imipenem, MEM – meropenem, CIP – ciprofloksacin, LVX – levofloksacin (angl. *levofloxacin*), GEN – gentamicin, AN – amikacin, SXT – trimetoprim sulfametoksazol (angl. *trimethoprim sulfamethoxazole*).

Bakterija	Starost (leta)	N	Delež občutljivosti prvih izolatov iz kliničnih kužnin (%)						
			IPM (%)	MEM (%)	CIP (%)	LVX (%)	GM (%)	AN (%)	SXT (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	< 15	27 ^a	100	100	96,3	95,7	100	100	96,3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	> 64	418	59,8	66,3	44,7	45,3	59,1	63,4	70,9

^a mejno število za izdelavo kumulativnega antibiograma (priporočena meja je 30)

Tabela 7. Delež občutljivosti prvih izolatov *Stenotrofomonas maltophilia* iz kliničnih kužnin za antibiotike, osamljenih pri otrocih, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let, v letu 2016. N – število prvih izolatov, SXT – trimetoprim sulfametoksazol (angl. *trimethoprim sulfamethoxazole*).

Bakterija	Starost (leta)	N	Delež občutljivosti prvih izolatov iz kliničnih kužnin za antibiotik SXT (%)
<i>Stenotrofomonas maltophilia</i>	< 15	61	100
<i>Stenotrofomonas maltophilia</i>	> 64	523	98,1

Tabela 8. Delež občutljivosti prvih izolatov *Haemophilus influenzae* in *Moraxella catarrhalis* iz kliničnih kužnin za antibiotike, osamljenih pri otrocih, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let, v letu 2016. N – število prvih izolatov, AM – ampicilin, AMC – amoksicilin s klavulansko kislino (angl. *amoxicillin/clavulanic acid*), CXMp – parenteralni cefuroksim (angl. *cefuroxime*), CTX – cefotaksim (angl. *cefotaxime*), ERI – eritromicin, LVX – levofloksacin (angl. *levofloxacin*), MXF – moksifloksacin (angl. *moxifloxacin*), SXT – trimetoprim sulfametoksazol (angl. *trimethoprim sulfamethoxazole*), TET – tetraciklin.

Bakterija	Starost (leta)	Delež občutljivosti prvih izolatov iz kliničnih kužnin (%)									
		N	AM	AMC	CXMp	CTX	ERI	LVX	MXF	SXT	TET
<i>Haemophilus influenzae</i>	< 15	607	84,2	93,4	81,9	99,0	/ ^a	99,6	99,7	80,3	98,7
<i>Haemophilus influenzae</i>	> 64	454	77,1	89,0	75,6	97,9	/ ^a	100	99,8	65,8	99,1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	< 15	317	/ ^a	99,4	99,7	100	97,5	100	100	96,2	98,7
<i>Moraxella catarrhalis</i>	> 64	213	/ ^a	100	100	110,6	98,1	100	99,5	95,8	99,1

^a naravna odpornost ali ni testirano

64 let. Še posebej izstopa nižji delež MRSA (3,7 % in 13,5 %). Podobno so opazili tudi v raziskavi ARPEC pri izolatih iz krvi (5). Ne samo, da imajo otroci, mlajši od 15 let, manjši delež MRSA, ampak za razliko od odraslih, starejših od 64 let, pri njih prevladujejo izolati MRSA, ki so odporni samo proti betalaktamskim antibiotikom. Podobno so opazili tudi v kanadski raziskavi, vendar je te podatke zaradi različne epidemiološke situacije MRSA v Severni Ameriki težko primerjati z našimi (6).

Pri *E. faecalis* VRE med prvimi kliničnimi izolati pri otrocih, mlajših od 15 let, nismo zabeležili, pri odraslih, starejših od 64 let, smo našli le en izolat VRE. Sicer izstopa še boljša občutljivost za fluorokinolone, ki so sicer primerni za zdravljenje nezapletenih okužb sečil, vendar ne v otroški populaciji. Pri *E. faecium* VRE med prvimi kliničnimi izolati pri otrocih, mlajših od 15 let, nismo zabeležili, pri odraslih, starejših od 64 let, pa je bilo VRE 1,2 % prvih izolatov. Podobno kot pri *E. faecalis* je tudi pri *E. faecium* izstopala boljša občutljivost za fluorokinolone pri otrocih, mlajših od 15 let. Tudi v kanadski raziskavi so opazili bistve-

no višji delež VRE med odraslimi, starejšimi od 64 let, v primerjavi z otroci, mlajšimi od 15 let (6).

Pri *S. pyogenes* nismo opazili pomembnih razlik v občutljivosti za antibiotike med izolati pri otrocih, mlajših od 15 let, in odraslih, starejših od 64 let. Delež izolatov, odpornih proti makrolidom in klindamicinu, je bil majhen. V španski raziskavi je bil sicer delež izolatov, odpornih proti makrolidom in klindamicinu, višji, starostne razlike pa so bile podobno kot v naši raziskavi sicer opazne, vendar majhne (13). Pri *S. agalactiae* smo pri otrocih, mlajših od 15 let, opazili nižji delež proti eritromicinu in klindamicinu odpornih izolatov kot pri odraslih, starejših od 64 let. Obratno razmerje so opazili v francoski raziskavi, kjer so sicer primerjali občutljivost izolatov iz neonatalne, otroške in odrasle populacije. V tej raziskavi je bila občutljivost najboljša pri neonatalni populaciji, sledila je odrasla populacija, najvišjo stopnjo odpornosti proti eritromicinu in klindamicinu pa so opazili pri otroški populaciji (14). Pri *S. pneumoniae* smo opazili višji delež izolatov, ki niso bili občutljivi za penicilin, pri otrocih pod 15 let in

nižji delež izolatov, občutljivih za penicilin po kriterijih za zdravljenje pljučnic z MIK ≤ 1 mg/l, kot pri odraslih nad 64 let. Sicer se deleži za penicilin občutljivih izolatov po kriterijih za zdravljenje pljučnic pri višjih odmerkih penicilina med populacijama niso razlikovali. Podobno so višji delež izolatov z zmanjšano občutljivostjo za penicilin v otroški populaciji v primerjavi z odraslimi, starejšimi od 64 let, opažali tudi v kanadski študiji (6). Podobna opažanja glede zmanjšane občutljivosti za penicilin so navajali tudi v raziskavi ARPEC pri invazivnih izolatih (5). Opažali smo tudi višji delež izolatov z zmanjšano občutljivostjo za ampicilin in cefotaksim pri otrocih pod 15 let. Pri eritromicinu razlik med populacijama nismo opažali, opazili pa smo višji delež izolatov z zmanjšano občutljivostjo za klinkamicin pri otrocih pod 15 let. Podobno so opažali tudi v kanadski raziskavi (6).

Tako pri *E. coli* kot tudi *K. pneumoniae* smo na splošno opazili nižji delež odpornosti pri večini antibiotikov (vključno s peroralnimi antibiotiki za zdravljenje okužb sečil), še posebej pa izstopa nižji delež ESBL pri otrocih, mlajših od 15 let (4,0 % *E. coli* in 1,7 % *K. pneumoniae*), v primerjavi z odraslimi, starejšimi od 64 let (11,3 % *E. coli* in 17,5 % *K. pneumoniae*). Podobno so pri *E. coli* opazili tudi v španski in kanadski raziskavi (6, 8). Tudi pri *E. coli*, ki izloča encime ESBL pri otrocih, mlajših od 15 let, smo opažali nižje deleže odpornosti proti večini antibiotikov (z izjemo trimetoprim sulfametoksazola, amikacina in nitrofurantoina). Primerjava pri *K. pneumoniae*, ki izloča encime ESBL, zaradi majhnega števila izolatov v otroški populaciji ni bila izvedljiva. V raziskavi ARPEC so pri izolatih *E. coli* iz krvi podobno opažali nižjo odpornost proti fluorokinolonom v otroški populaciji v primerjavi z odraslo populacijo v EARS-Net, hkrati pa so navajali višjo odpornost proti karbapenemom in aminoglikozidom. Pri bakteriji *K. pneumoniae* je bila odpornost proti fluorokinolonom in karbapenemom v otroški

populaciji v primerjavi z odraslo populacijo v EARS-Net nižja, pri aminoglikozidih pa ni bilo razlik (5).

Tako pri *P. aeruginosa* kot tudi pri *A. baumannii* smo na splošno opažali nižjo stopnjo odpornosti proti vsem testiranim antibiotikom v otroški populaciji, pri *S. maltophilia* pa razlik nismo opažali. Podobne rezultate so pri *P. aeruginosa* opažali tudi v kanadski raziskavi (6). V raziskavi ARPEC pa so pri izolatih *P. aeruginosa* iz krvi opažali višjo odpornost proti aminoglikozidom in proti karbapenemom, kar bi lahko bila posledica nabora bolnišnic, ki so sodelovale v raziskavi, saj so med njimi prevladovali terciarni centri (5). Nizko stopnjo odpornosti proti imipenemu pri *A. baumannii* so v otroški populaciji opažali tudi v nekaterih drugih raziskavah (15).

Pri *M. catarrhalis* nismo opažali pomembnih razlik v občutljivosti za antibiotike med obema populacijama, pri *H. influenzae* pa smo opažali nižji delež izolatov, odpornih proti ampicilinu, amoksicilinu s klavulansko kislino, parenteralnemu cefuroksimu in trimetoprim sulfametoksazolu pri otrocih.

Različne raziskave so pokazale, da obstajajo pomembne razlike v občutljivosti pomembnih kliničnih izolatov glede na starostne skupine (6–8). Pri analizi občutljivosti bakterij za antibiotike iz manjših populacij (npr. otroška populacija, starostniki) težavo lahko predstavlja manjše število poslanih vzorcev in posledično manjše število osamljenih bakterij, kar oteži izdelavo kumulativnih antibiogramov in interpretacijo rezultatov. Vsaj delno so lahko razlike v občutljivosti izolatov iz manjših populacij v primerjavi s celotno populacijo tudi odraz manjšega števila analiziranih izolatov in s tem večjega vpliva posameznih odpornih sevov (10, 11). Naša analiza je potrdila, da je stratifikacija rezultatov testiranja občutljivosti za antibiotike po starostnih skupinah zelo pomembna, saj se vidijo jasne razlike pri večini klinično pomembnih izolatih, ki lahko vplivajo na izbor antibiotika za izkustveno zdravljenje okužb.

ZAKLJUČEK

Zaradi naraščanja odpornosti proti antibiotikom pri številnih klinično pomembnih izolatih je potrebno redno spremljanje občutljivosti bakterij za celotno populacijo kot tudi glede na starostne skupine bolnikov in

sprotno preverjanje ustreznosti priporočil za izkustveno zdravljenje. Hkrati pa ti podatki lahko pripomorejo k oblikovanju ustreznih strategij za upočasnitev naraščanja odpornosti bakterij proti antibiotikom.

LITERATURA

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [internet]. Geneva: WHO; c2014 [citirano 2017 Aug 1]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
2. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance [internet]. Geneva: WHO; c2015 [citirano 1. 8. 2017]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>
3. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation [internet]. Geneva: WHO; c2015 [citirano 2017 Aug 1]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/surveillance-system-manual/en/>
4. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2015 [internet]. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); c2016 [citirano 2017 Aug 1]. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>
5. Bielicki JA, Lundin R, Sharland M. Antibiotic resistance prevalence in routine bloodstream isolates from children's hospitals varies substantially from adult surveillance data in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34 (7): 734–41.
6. Adam HJ, Baxter MR, Davidson RJ, et al. Comparison of pathogens and their antimicrobial resistance patterns in paediatric, adult and elderly patients in Canadian hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68 (Suppl 1): i31–i37.
7. Denkinger CM, Grant AD, Denkinger M, et al. Increased multi-drug resistance among the elderly on admission to the hospital—a 12-year surveillance study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013; 56 (1): 227–30.
8. Sahuquillo-Arce JM, Selva M, Perpiñán H, et al. Antimicrobial resistance in more than 100,000 *Escherichia coli* isolates according to culture site and patient age, gender, and location. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55 (3): 1222–8.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0. [internet]. EUCAST; 2015 [citirano 2017 Aug 1]. Dosegljivo na: <http://www.eucast.org>
10. Clinical Laboratory Standards Institute. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; approved guideline—fourth edition. CLSI document M39-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
11. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect*. 2004. 10 (4): 349–83.
12. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013. p. 244.
13. Montes M, Tamayo E, Mojica C, et al. What causes decreased erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*? Dynamics of four clones in a southern European region from 2005 to 2012. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69 (6): 1474–82.
14. Hays C, Louis M, Plainvert C, et al. Changing epidemiology of Group B *Streptococcus* susceptibility to fluoroquinolones and aminoglycosides in France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60 (12): 7424–30.
15. Kehl SC, Dowzicky MJ. Global assessment of antimicrobial susceptibility among Gram-negative organisms collected from pediatric patients between 2004 and 2012: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *J Clin Microbiol*. 2015; 53 (4): 1286–93.

Marija Petek Šter¹, Marko Kolšek²

Problematika nadzornih kužnin in večkratno odpornih bakterij v očeh družinskega zdravnika

Problems of Infections Control Strategies and Multiple Resistant Bacteria in the Eyes of a General Practitioner

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: večkratno odporne bakterije, kolonizacija, zdravnik družinske medicine, dom starejših občanov

Okužbe predstavljajo pomemben razlog obolevnosti in umrljivosti, predvsem pri starostnikih in osebah, pri katerih je zaradi spremljajočih kroničnih bolezni imunski odziv okrnjen. Posebno skupino bolnikov predstavljajo stanovanjci v domovih starejših občanov (DSO), kjer preprečevanje, prepoznavanje in obvladovanje okužb predstavlja eno od prioritet dela zdravstvenega tima v socialno-varstveni ustanovi. Bolniki, ki so zaradi svoje osnovne bolezni večkrat hospitalizirani, bolniki, ki večkrat dobivajo antibiotike, in bolniki, ki imajo kronične rane ali različne katetre, so pogosto kolonizirani ali okuženi z bakterijami, odpornimi proti protimikrobnim zdravilom npr. proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus*, enterobakterije, ki izločajo betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja, proti vankomicinu odporni enterokoki, *Clostridium difficile* in proti karbapenemom odporne po Gramu negativne bakterije. Po hospitalizaciji bolniki prinesejo večkratno odporno bakterijo s sabo v domače okolje ali v okolje domov starejših občanov, tam pa se lahko takšna bakterija prenese na druge stanovalce. Kolonizacija z večkratno odpornimi bakterijami v domačem okolju praviloma ne predstavlja večjih težav in zahteva spoštovanje splošnih higienskih ukrepov, več pozornosti pa je potrebno nameniti obvladovanju prenosa bakterij med stanovanjci domov starejših občanov. Ti, zaradi visoke starosti in prisotnosti sočasnih bolezni, predstavljajo skupino s povečanim tveganjem za razvoj okužbe z večkratno odpornimi bakterijami. V prispevku bodo predstavljena navodila za obravnavo bolnikov, koloniziranih z večkratno odpornimi bakterijami, živečimi v domačem okolju, in pristop k obravnavi kolonizacije z večkratno odpornimi bakterijami v domovih starejših občanov. Predstavljen bo tudi pogled zdravnika družinske medicine na obravnavo problematike nadzornih kužnin in kolonizacije z večkratno odpornimi bakterijami v domovih starejših občanov.

¹ Izr. prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; Zdravstveni dom Trebnje, Goliev trg 3, 8210 Trebnje; marija.petek-ster@mf.uni-lj.si

² Izr. prof. dr. Marko Kolšek, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple resistant bacteria, colonization, general practitioner, nursing home

Infections represent an important cause of morbidity and mortality, especially in the elderly and those with reduced immune response due to accompanying chronic diseases. A special group of patients are residents of nursing homes, where prevention, recognition and control of infections are some of the priorities of health-care teams in social care institutions. Patients who have been hospitalized frequently due to their underlying disease, patients who repeatedly receive antibiotics, and patients with chronic wounds or different catheters are often colonized or infected with antimicrobial resistant bacteria such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* spp. with extended-spectrum beta-lactamases, vancomycin-resistant enterococci, *Clostridium difficile* and carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. After hospitalization, patients return home or to nursing home with multiple resistant bacteria, where such bacteria can be transmitted to other residents. Colonization with multiple resistant bacteria in patients living at home usually does not represent a major problem and requires compliance with general hygiene measures. More attention should be paid to controlling the transmission of bacteria among nursing home residents. Due to the high age and the presence of concomitant diseases, nursing home residents are a group with an increased risk of developing infection with multiple resistant bacteria. This paper will present instructions for the management of patients colonized with multiple resistant bacteria living at home and the approach to the colonization with multiple resistant bacteria in the nursing home. The view of a general practitioner will be presented on the issue of infection control strategies and colonization with multiple resistant bacteria in the nursing home.

UVOD

Zaradi pogoste uporabe protimikrobne terapije, pa tudi zaradi pogostih hospitalizacij, kroničnih ran in različnih katetrov, se pogosto srečujemo s kolonizacijo z večkratno odpornimi bakterijami (VOB), kot so (1, 2):

- proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (angl. *meticillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA),
- enterobakterije, ki izločajo betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL),
- proti vankomicinu odporni enterokoki (angl. *vancomycin-resistant enterococci*, VRE),
- *Clostridium difficile* in
- proti karbapenemom odporne po Gramu negativne bakterije (predvsem *Klebsiella pneumoniae*, pa tudi *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeruginosa*).

Posebno skupino za kolonizacijo z VOB predstavljajo starostniki, še posebej tisti, ki živijo v domovih starejših občanov (DSO). Po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije je v slovenskih DSO 66,8 % stanovalcev starejših od 80 let (3). Večina stanovalcev je kronično bolnih in v povprečju prejema skoraj šest različnih zdravil (4).

Delež koloniziranih stanovalcev z VOB se med državami Evrope in med posameznimi DSO močno razlikuje. Rezultati točkovno-prevalenčne raziskave, ki je bila pred kratkim narejena na velikem vzorcu slovenskih DSO, so pokazali, da je bilo 19,8 % stanovalcev koloniziranih z VOB, najpogosteje z ESBL pri 15,8 % stanovalcih in MRSA pri 4,5 % stanovalcih (5). Podatki o kolonizaciji z MRSA za stanovalce DSO v Belgiji govorijo o deležu koloniziranih

z MRSA 12 % in ESBL 6,2 % (6). V Nemčiji je bil delež koloniziranih stanovalcev 5,2 %, na Hrvaškem pa 7,1 % (7, 8). Podatki iz italijanskih DSO govorijo o visokih odstotkih koloniziranih stanovalcev z MRSA (7,8–38,7 %), prav tako je visok delež koloniziranih stanovalcev z ESBL (49–64 %) (9).

Delež koloniziranih zdravstvenih delavcev, zaposlenih v DSO, je praviloma nizek – manj kot 2 % (7). Podatki pred nedavnimi objavljene raziskave v italijanskih DSO pa ob visokem deležu koloniziranih stanovalcev opozarja tudi na višje deleže kolonizirane osebe: 5,2–7,0 % s kolonizacijo z MRSA, 5,2–14,5 % s kolonizacijo z ESBL in 1–6,3 % s kolonizacijo z enterobakterijami, ki proizvajajo karbapenemaze (9). Podatkov o koloniziranih osebah, ki živijo v domačem okolju, ni.

Po podatkih enoletne prospektivne raziskave na nekaj več kot 400 stanovalcih DSO je bila umrljivost stanovalcev DSO, ki so bili kolonizirani z VOB, višja od umrljivosti stanovalcev, ki niso bili kolonizirani. V prvi polovici leta je bila umrljivost po kolonizaciji dvakrat višja, v prvem letu po kolonizaciji pa se je razlika v umrljivosti zmanjšala, a je še ostajala pomembna (10).

Pravila za jemanje nadzornih kužnin in obvladovanje kolonizacije z VOB v bolnišničnem okolju so opredeljena z navodili, ki jih je oblikovala Nacionalna komisija za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb pri Ministrstvu za zdravje, in imajo svojo podlago v Pravilniku o preprečevanju bolnišničnih okužb ter Zakonu o preprečevanju nalezljivih bolezni (11–17).

Bolniki, ki so kolonizirani z VOB, se iz bolnišnice vračajo kolonizirani v domače okolje ali okolje DSO. Z njimi se srečujemo zdravniki družinske medicine s svojo ekipo in osebje v DSO. V nadaljevanju prispevka bo prikazan postopek obravnave z VOB koloniziranega bolnika v domačem okolju, okolju DSO, ambulantni obravnavi in med prevozom v reševalnem vozilu. Nakazane bodo dileme, ki se pojavljajo zdravniku

družinske medicine in osebju DSO pri delu z bolniki, ki so kolonizirani z VOB.

OBRAVNAVA KOLONIZACIJE Z VEČKRATNO ODPORNIMI BAKTERIJAMI V DOMAČEM OKOLJU

Posebni ukrepi niso potrebni. Dovolj je skrbna osebna higiena s poudarkom na higieni rok (vedno po uporabi stranišča in pred hranjenjem). Priporočljiva je uporaba tekočega mila in papirnatih brisač.

V primeru kolonizacije z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze, se je potrebno držati še naslednjih priporočil (18):

- Pomembno je temeljito vzdrževanje higiene v domačem okolju, predvsem higijene sanitarij.
- Priporočena je vsakodnevna menjava spodnjega perila in brisač.
- Perilo je potrebno prati pri temperaturi 60 °C ali več.
- Oseba, ki neguje koloniziranega družinskega člana, naj pri negi uporablja zaščitne rokavice in predpasnik.
- Kadar bolnik potrebuje pomoč pri zdravniku ali kje drugje, naj opozori zdravnika, medicinsko sestro ali drugega zdravstvenega delavca (npr. reševalca), da je bil nosilec VOB, ki proizvajata karbapenemaze.

OBRAVNAVA KOLONIZACIJE Z VEČKRATNO ODPORNIMI BAKTERIJAMI V DOMOVIH STAREJŠIH OBČANOV

Preprečevanje okužb in prenosa okužb pri stanovalcih DSO je pomembna naloga vseh udeležencev v proces obravnave – tako medicinskega in drugega osebja DSO kot obiskovalcev. Stanovalci naj bi se v DSO počutili kar najbolj domače in tudi preprečevanje okužb naj poteka tako, kot če bi starostniki živeli doma (19).

Če stanovalec biva na običajnem oddelku, je psihično urejen, razume dana navodila in jih upošteva, lahko biva s sostanovalcem, ki nima dejavnikov tveganja za

pridobitev VOB (največkrat gre za MRSA ali ESBL). Ne omejujemo mu gibanja ali socialnih stikov, vendar preverjamo, če upošteva naša navodila (20).

Splošni ukrepi za preprečevanje prenosa okužb v domovih starejših občanov

Osnovni ukrep za preprečevanje okužb je higiena rok osebja, stanovalcev in obiskovalcev. Osebje naj poskrbi, da si pred obroki stanovalci umijejo oz. razkužijo roke, razkužijo si jih lahko tudi priložnostno ob drugih dejavnostih. Razkuževanje rok zdravnika in osebja DSO je potrebno pri vsakem neposrednem kontaktu z bolniki. Uporaba zaščitnih rokavic pri osebju je primerna, ko izvajajo postopke, kjer je povečana možnost prenosa okužbe (npr. prevezi rane, jemanje krvi), uporaba mask pa le izjemoma, npr. ob epidemiji gripe (20).

Trenutno ni na razpolago zanesljivih dokazov, ki bi podpirali uporabo zaščitne obleke, rokavic in maske pri obravnavi koloniziranih bolnikov z VOB, ali znanstvenih dokazov, ki bi utemeljevali učinkovite načine za preprečevanje prenosa VOB v DSO (21, 22). Ugotovili so tudi, da je pri negi bolnika prenos VOB z bolnika na zaščitno obleko (v 14 %) ali rokavice zdravstvenih delavcev (v 24 %) relativno pogost, medtem ko do prenosa redko pride pri postopkih, kot so razdeljevanje zdravil ali merjenje krvnega sladkorja (23).

Ločevanje odpadkov

Odpadki stanovalcev, koloniziranih z ESBL ali MRSA, sodijo med neinfektivne zdravstvene odpadke (18 01 04), pri stanovalcu, okuženem z ESBL ali MRSA, pa med infektivne odpadke (18 01 03). Med odpadke, ki iz vidika preventive pred okužbo zahtevajo posebno ravnanje pri zbiranju ali odstranitvi, t. i. »mehke« infektivne odpadke (18 01 03), spadajo torej materiali in predmeti za enkratno uporabo, ki so prišli v stik s kužnimi izločki stanovalca z okužbo. To

so npr. blato pri stanovalcu z drisko z ESBL okužbo ali enterokolitisom neznanega povzročitelja oz. aspirat traheje pri okuženem z MRSA (19).

Specifični ukrepi v primeru kolonizacije z večkratno odpornimi bakterijami

Izolacija stanovalcev, ki so nosilci VOB, je le izjemoma možen in potreben ukrep (stanovalec se ni zmožen držati higienskega režima, ki mu je svetovan, ali pa gre za bolnika z rano z obilnim izločkom), poskrbimo pa za naslednje ukrepe (11, 12, 20):

- Dosledna uporaba zaščitnih oblek, rokavic in razkužila vseh, ki neposredno sodelujejo v procesu nege, ter ustrezno odstranjevanje uporabljene zaščite.
- Če ni mogoča namestitve v enoposteljni sobi s sanitarijami, je izjemoma možna namestitve v sobi z drugim bolnikom, pri čemer mora biti najmanjša razdalja med bolnikovima opremama najmanj 1,5 m.
- Prisotnost razkužila za roke ob vsakem bolniku.
- Prisotnost varovalne opreme ob bolniku.
- Uporaba opreme za enkratno uporabo in pripomočki za večkratno uporabo, ki se uporabljajo samo za enega bolnika.
- Za koloniziranega bolnika naj skrbijo samo vnaprej določene osebe.
- Redno izobraževanje in nadzor zaposlenih.
- Zdravnik ali nadzorna medicinska sestra posameznega oddelka obvesti stanovalca o kolonizaciji z MRSA in mu razloži potrebne zaščitne ukrepe npr. razkuževanje rok, prepoved posedanja zdravstvenega osebja, drugih varovancev in svojcev na postelji.

OBRAVNAVA BOLNIKA, KOLONIZIRANEGA Z VEČKRATNO ODPORNIMI BAKTERIJAMI, V AMBULANTI IN MED PREVOZOM Z REŠEVALNIM VOZILOM

Bolniki, s katerimi se srečujemo, pogosto pripadajo rizičnim skupinam za koloniza-

cijo in okužbo z VOB. Nevarnostni dejavniki so hospitalizacije, pogosta uporaba antibiotikov, prisotnost kroničnih bolezni, tesen stik s kolonizirano osebo itd. Vsem okužbam z VOB je skupno, da se najpogosteje prenašajo z rokami (MRSA, ESBL, VRE), nekatere tudi preko površin in predmetov (ESBL, VRE). Pri obravnavi sledimo naslednjim izhodiščem (11, 12):

- Bolnikom, zdravljenim v naših ambulanah, rutinsko ne jemljemo nadzornih kužnin za ugotavljanje kolonizacije z VOB.
- Če je bila kolonizacija ugotovljena v času bolnišnične obravnave in je še naprej prisotna, jo označimo v problemsko listo bolnika, bolnikov zdravstveni karton in podatek vedno zapišemo v medicinske dokumente (napotnico, naročilo reševalcu za prevoz bolnika, naročilo v laboratorij itd.).
- Najpomembnejša je higiena rok z uporabo alkoholnih razkužil in higiena površin ter inštrumentov, ki smo jih uporabili ob pregledu bolnika.
- Kolonizirana oseba se lahko vozi v reševalnem vozilu z ostalimi bolniki, če je koža telesa zaščitena in so upoštewane vse preventivne mere (higiena rok, razkuževanje opreme).
- Pri prevozu bolnika, koloniziranega z VOB, je potrebno pred in po stiku z bolnikom razkužiti roke, zamenjati perilo ter razkužiti površine z alkoholnim razkužilom.
- Ob predaji bolnika je potrebno sporočiti podatek o kolonizaciji z VOB.

NADZORNE KUŽNINE IN DEKOLONIZACIJA Domače okolje

Bolnikom v domačem okolju ne jemljemo presejalnih nadzornih kužnin, prav tako rutinsko ne izvajamo dekolonizacijskih postopkov. Pojavljajo pa se izjeme, kot so npr. bolniki, za katere infektolog meni, da bi bila dekolonizacija potrebna, ker obstajajo dejavniki tveganja, zaradi katerih bi

okužba z MRSA lahko zelo poslabšala zdravstveno stanje (npr. bolniki, ki odhajajo na dializno zdravljenje).

V randomizirani, kontrolirani raziskavi, ki je želela odgovoriti na vprašanje ali z rutinskim presejanjem in dekolonizacijo zmanjšamo breme nosilstva za MRSA, niso dokazali, da je postopek rutinskega presejanja in dekolonizacije uspešnejši od običajnega načina obravnave (24).

Sprejem v dom starejših občanov

V obrazcu, ki ga zdravnik izpolni pred sprejemom osebe v DSO, je eden izmed podatkov tudi podatek o morebitni kolonizaciji z VOB. Podatek ni obvezen in je praviloma znan samo za tiste bolnike, ki so bili pred kratkim hospitalizirani in imajo med podatki na odpustnici tudi navedeno kolonizacijo z VOB, za ostale bolnike pa podatka praviloma nimamo, saj jim pred sprejemom v DSO ne jemljemo nadzornih kužnin.

Osebe, ki bivajo v domu starejših občanov

Pri stanovalcih DSO prav tako rutinsko ne jemljemo presejalnih nadzornih kužnin in ne izvajamo dekolonizacije. Odvzem kužnin je potreben le v primerih stanovalcev z dejavniki tveganja, kjer bi okužba z VOB lahko zelo poslabšala zdravstveno stanje oz. prihaja iz okolja, kjer je možnost za kolonizacijo povečana. Odvzem kužnin naroči zdravnik pri (20):

- stanovalcu, ki ga premeščajo iz bolnišnice ali ustanove z dolgotrajno zdravstveno oskrbo (rehabilitacijski centri) in pri katerem ni znano ali je koloniziran z MRSA,
- stanovalcu, ki je bil v bolnišnični oskrbi v zadnjem letu,
- stanovalcu, ki je bil v zadnjem letu zdravljen na kirurškem oddelku ali oddelku intenzivne terapije,
- stanovalcu, ki ima kronično rano ali poškodovano kožo (preležanino, razjedo, fistulo, stomo),

- stanovalcu, ki je v preteklosti že bil MRSA-pozitiven in
- stanovalcu, ki živi v skupnem gospodinjstvu z osebo, ki je kolonizirana z MRSA.

Potrebno se je zavedati nevarnosti rutinskega presejanja z jemanjem brisov za osebe, ki bivajo v okolju DSO. Polovica stanovalcev v DSO v Sloveniji ima diagnozo demence, petina pa je kolonizirana z VOB (4, 5). Zdravljenje kolonizacije s kinoloni in cefalosporini novejših generacij vodi v razvoj odpornih bakterij, ob tem pa predstavlja odmik od temeljnega cilja zdravljenja v populaciji polimorbidnih in starih ljudi, ki je predvsem zagotoviti čim boljše možno kakovost življenja (25). Postopek dekolonizacije v DSO izvajamo v primeru, ko obstaja povečana nevarnost za razvoj okužbe. Indikacijo postavi zdravnik.

POGLED ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE – IZKUŠNJE IZ PRAKSE

V praksi se srečujemo s številnimi, včasih težko odgovorljivimi vprašanji v povezavi s kolonizacijo z VOB. V nadaljevanju bomo opisali nekaj najpogostejših.

Podatek o kolonizaciji z VOB praviloma dobimo v odpustnici (podatek o morebitni kolonizaciji sodi med odpustne diagnoze). Z navodili za ravnanje seznanimo bolnika in svojce, ki so pogosto močno vznemirjeni in prestrašeni, da se bodo »okužili z nevarno bakterijo«, saj ob odpustu ne dobijo vedno vseh potrebnih informacij. Včasih podobno vznemirjenost pokažejo tudi novejši člani osebja v DSO. Zato je smiselna ustrezna zdravnikova razlaga tako osebju DSO kot bolnikom in njihovim svojcem, da se zmanjša pretiran strah in razjasnijo resnična tveganja ter hkrati pojasni potreba in smiselnost rednega razkuževanja rok in skrbi za splošno higieno v prostorih DSO.

Obrazec Zdravniško mnenje za sprejem v DSO vsebuje tudi podatek o morebitni kolonizaciji z VOB. Jemanje brisov za prisot-

nost VOB ni obvezni del protokola ob sprejemu v DSO (v primeri zahteve po jemanju nadzornih kužnin bi bil bolnik samoplačnik), tako da nimamo zanesljivih podatkov o pogostosti kolonizacije pri novo sprejetih stanovalcih, kar še dodatno utemeljuje smotrnost splošnih higienskih ukrepov. Pojavljajo pa se posamezne negovalne ustanove, ki pred sprejemom zahtevajo odvzem nadzornih kužnin na MRSA in v primeru pozitivnih rezultatov tudi dekolonizacijo. V primeru takšnih zahtev je bolnik oz. njegovi svojci v celoti plačnik diagnostičnih preiskav ter postopkov dekolonizacije.

Podatek o kolonizaciji z VOB je potrebno posredovati tudi drugim zdravstvenim delavcem, ki prihajajo v stik s takšnim bolnikom. Zgodi se, da se potreba po poročanju kdaj spregleda in ne pride do ustreznega prenosa informacij od npr. zdravnika k reševalcu, ki bo bolnika peljal, ali od nepotenega zdravnika k zdravniku specialistu oz. kolegu, ki bo bolnika sprejel v bolnišnico, kar pomeni nevarnost za prenos VOB na druge bolnike.

Navodila za obravnavo koloniziranih bolnikov v DSO obsegajo splošne ukrepe ter kontaktno izolacijo, kar je težko izvajati pri določenih skupinah starostnikov, predvsem tistih z demenco, ki niso sposobni razumeti in izvajati higienskih navodil ter pravil kontaktne izolacije. Zato mora DSO v okviru zagotavljanja splošnih higienskih ukrepov v te ukrepe vključiti svoje osebje npr. z razkuževanjem rok dementnim stanovalcem.

Namestitev koloniziranih bolnikov v enoposteljne sobe je pogosto težko izvedljiv ukrep, saj je v DSO večina sob dvo- ali celo večposteljnih. V enoposteljnih sobah bivajo stanovalci, ki so si takega načina bivanja želeli in so višje stroške bivanja v enoposteljni sobi tudi zmožni plačati. Večkrat pa se v primeru bivanja koloniziranega bolnika v večposteljni sobi srečujemo z očitki ostalih bolnikov oz. njihovih svojcev, ki zahtevajo izločitev kolonizirane-

ga bolnika iz njihove sobe. Pogosto pomaga pogovor in ustrezna razlaga z navodili za ravnanje.

Zdravstveni delavci, predvsem tisti, ki so v tesnem kontaktu z bolniki, ki imajo npr. odprte rane (zaposleni v DSO), tvegajo, da se pri svojem delu kolonizirajo z VOB. Presejanja zdravstvenih delavcev na prisotnost VOB ne izvajamo, saj bi se v tem primeru srečali z dilemo – navodila narekujejo, da je v tem primeru zdravstvenega delavca potrebno izločiti iz delovnega procesa, dokler niso nadzorne kužnine negativne.

ZAKLJUČEK

Problematika nadzora nad VOB se iz bolnišnic seli tudi v domače okolje. Z njo se srečujejo predvsem zdravniki družinske medicine, ki delajo v DSO. Zdravstveni zavodi na primarnem nivoju in DSO kot socialno-varstvene ustanove imajo izdelana priporočila za preprečevanje in obvladovanje kolonizacije ter širjenja okužb z VOB, kljub temu pa se pojavljajo številna vprašanja glede izvajanja priporočil in njihove praktične izvedljivosti.

LITERATURA

1. Moro ML, Jans B, Cookson B, et al. The burden of healthcare-associated infections in European long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31 Suppl 1: S59–S62.
2. Montoya A, Cassone M, Mody L. Infections in nursing homes: epidemiology and prevention programs. *Clin Geriatr Med.* 2016; 32 (3): 585–607.
3. Vertot N. Starejše prebivalstvo v Sloveniji [internet]. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije; 2010 [citirano 2017 Jul 7]. Dosegljivo na: <http://www.stat.si/doc/StarejsePrebivalstvo.pdf>
4. Petek Šter M, Cedilnik-Gorup E, Klančič D. Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov. *Zdrav Vestn.* 2009; 78 (5): 231–40.
5. Stepan D, Ušaj L. Točkovno-prevalenčna raziskava predpisovanja antibiotikov v domovih za starejše v Sloveniji [Prešernova naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2016: 1–42.
6. Jans B, Schoevaerds D, Huang TD, et al. Epidemiology of multidrug-resistant microorganisms among nursing home residents in Belgium. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64908.
7. Peters C, Dulon M, Kleinmüller O, et al. MRSA prevalence and risk factors among health personnel and residents in nursing homes in Hamburg, Germany – a cross-sectional study. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0169425.
8. Budimir A, Payerl Pal M, Bošnjak Z, et al. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in a multicenter study of nursing home residents in Croatia. *Am J Infect Control.* 2014; 42 (11): 1197–202.
9. Aschbacher R, Pagani E, Confalonieri M, et al. Review on colonization of residents and staff in Italian long-term care facilities by multidrug-resistant bacteria compared with other European countries. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016; 5: 33.
10. Niclaes L, Buntinx F, Banuro F, et al. Consequences of MRSA carriage in nursing home residents. *Epidemiol Infect.* 1999; 122 (2): 235–9.
11. Delovna skupina pri Ministrstvu za zdravje RS. Preprečevanje prenosa večkrat odpornih mikroorganizmov v bolnišnicah, negovalnih in oskrbovalnih ustanovah in v ambulantni zdravstveni dejavnosti [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2010 [citirano 2017 Jul 7]. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/zdravstveno_varstvo_v_posebnih/NAKOB0_september_2010/MZ_pogl_5.1._Odporni_mikro_2010.pdf

12. Ministrstvo za zdravje – Nacionalna komisija za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb. Priporočila za preprečevanje širjenja ESBL pozitivnih bakterij in karbapenemaza pozitivnih bakterij [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2010 [citirano 2017 Jul 7]. Dosegljivo na : http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/zdravstveno_varstvo_v_posebnih/NAKOBO_oktober_2010/PRIPOROCILA_ESBL_26.10.10.pdf
13. Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb 2006. Uradni list RS, št. 74/1999.
14. Spremembe pravilnika o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Uradni list RS št. 10/2011
15. Zakon o nalezljivih boleznih – ZNB. Uradni list RS št. 69/1995.
16. Zakon o spremembah in dopolnitvah določenih zakonov na področju zdravja – ZdZPZ. Uradni list RS št. 47/2004.
17. Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o nalezljivih boleznih – ZNB-A. Uradni list RS št. 119/2005.
18. Karbapenemaze. Informacija za paciente [internet]. Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana [citirano 2017 Jul 7]. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/kakovost/07032016/zloZenka_karbapenemaze_-_informacija_za_paciente-1__3_.doc
19. Mody L, Bradley SF, Huang SS. Keeping the »home« in nursing home: implications for infection prevention. *JAMA Intern Med.* 2013; 173 (10): 853–4.
20. Smole H. Program preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb v DSO Trebnje. Organizacijska navodila za izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Trebnje: DSO Trebnje; 2015.
21. López-Alcalde J, Mateos-Mazón M, Guevara M, et al. Gloves, gowns and masks for reducing the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the hospital setting. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (7): CD007087.
22. Hughes C, Tunney M, Bradley MC. Infection control strategies for preventing the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in nursing homes for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (11): CD006354.
23. Roghmann MC, Johnson JK, Sorkin JD, et al. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to healthcare worker gowns and gloves during care of nursing home residents. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015; 36 (9): 1050–7.
24. Bellini C, Petignat C, Masserey E, et al. Universal screening and decolonization for control of MRSA in nursing homes: a cluster randomized controlled study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015; 36 (4): 401–8.
25. Mitchell SL, Shaffer ML, Loeb MB, et al. Infection management and multidrug-resistant organisms in nursing home residents with advanced dementia. *JAMA Intern Med.* 2014; 174 (10): 1660–7.

Tatjana Mrvič¹

So oskrbovanci domov za starejše občane pomemben vir vnosa večkratno odpornih bakterij v bolnišnico? Izkušnje Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

Are Residents of Long-Term Care Facilities an Important Source of Multidrug Resistant Bacteria Brought to Hospitals? Experiences from the University Medical Centre Ljubljana

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužba, kolonizacija, večkratno odporne bakterije, domovi za starejše občane

Število okuženih oz. koloniziranih bolnikov z večkratno odpornimi bakterijami v svetu narašča. Pripadniki starejše populacije, posebno oskrbovanci domov za starejše občane, so še posebej ogroženi za okužbe, ki jih te bakterije povzročajo. Število starejših, ki potrebujejo delno ali popolno oskrbo, se v zadnjih letih povečuje. Podatkov o problematiki okužb oz. kolonizacij z večkratno odpornimi bakterijami pri oskrbovancih v slovenskih domovih starejših občanov je malo. V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana rutinsko spremljamo izolate večkratno odpornih bakterij pri naših bolnikih. V triletnem obdobju (2014–2016) smo zaznali porast izolatov proti meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* in bakterij, ki izločajo beta laktamaze razširjenega spektra, pri oskrbovancih domov starejših občanov, ki so sprejeti k nam. To predstavlja že 56 % novih primerov okužb oz. kolonizacij, odkritih ob sprejemu na letnem nivoju proti meticilinu odpornega *S. aureus* in 52 % bakterij, ki izločajo beta laktamaze razširjenega spektra. Zadnji dve leti pa se povečuje tudi vnos bakterij, odpornih na karbapeneme iz domov starejših občanov, kar v absolutnem številu (13 na leto) ni veliko, vendar pa presega 30 % vseh pozitivnih bolnikov ob sprejemu letno. Ker lahko v naslednjih letih pričakujemo dodatno povečanje potreb po institucionalnem varstvu starejših v Sloveniji, bo država morala sprejeti strategijo, kako povečati število izolacijskih postelj v domovih starejših občanov in na kakšen način spremljati njihov epidemiološki položaj glede večkratno odpornih bakterij. To namreč posredno vpliva tudi na ukrepanje ob sprejemu bolnika iz tega okolja v bolnišnico in ne nazadnje na odločitev o empirični antibiotični terapiji v primeru okužbe.

¹ Tatjana Mrvič, dr. med., Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; tatjana.mrvic@kclj.si

ABSTRACT

KEY WORDS: infection, colonization, multidrug resistant bacteria, long term care facilities

The number of infected or colonized patients with multidrug resistant bacteria worldwide is increasing. Older people, especially those living in long-term care facilities (LTCF), are more prone to infections with these microorganisms. The proportion of elderly people in need of partial or full nursing care is rising. Data about problems regarding infection or colonization with multidrug resistant bacteria in residents of LTCF in Slovenia are insufficient. In the University Medical Centre Ljubljana, we routinely track data about multidrug resistant isolates in our patients. During a three-year period (2014–2016), the number of isolates of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and bacteria producing extended-spectrum beta-lactamases in LTCF patients has increased and it now represents 56% of meticillin-resistant *S. aureus* and 52% of bacteria producing extended spectrum beta lactamases isolated at the admission. In the last two years, we also detected carbapenem resistant bacteria in LTCF patients. Although the absolute numbers are small (13 per year), they exceed 30% of annual bacterial isolates at admission. We can expect increasing demands for institutional care of elderly people in Slovenia in the following years; the state should therefore implement a strategy on how to increase the number of isolation beds and how to survey the epidemiologic data regarding multidrug resistant bacteria in LTCF. Finally, this can also influence measures taken at admission of LTCF patients and decisions regarding empiric antibiotic therapy in case of infection.

UVOD

Večkratno odporne bakterije (VOB), posebno po Gramu negativne, predstavljajo veliko grožnjo v zdravstvu. Število koloniziranih oz. okuženih oseb v zdravstvenih ustanovah za akutno in kronično oskrbo s takšnimi bakterijami po svetu narašča (1–3). Okužbe, ki jih povzročajo VOB, so povezane s slabšim kliničnim izходом, višjo smrtnostjo, povečanimi stroški oskrbe in zakasnelim predpisovanjem ustrezne antibiotične terapije (1). Pripadniki starejše populacije, posebno oskrbovanci domov za starejše občane (DSO), so še zlasti ogroženi za okužbe, ki jih te bakterije povzročajo (4). Število starejših, ki potrebujejo delno ali popolno oskrbo, v zadnjih letih narašča tako v svetu kot pri nas. V Sloveniji je po podatkih iz leta 2015 99 domov in posebnih zavodov za kronično oskrbo odraslih – od tega je javnih domov 54, zasebnih domov s koncesijo 40 ter posebnih zavodov za odrasle 5. Skupno je v njih na voljo 20.537 postelj (5). Po podatkih iz leta

2013 je bilo v njih že okrog 75 % oskrbovancev, starejših od 80 let (6). Po zadnjih podatkih Skupnosti socialnih zavodov Slovenije je kar tri četrtine (približno 15.400) stanovalcev DSO uvrščenih v skupino za zahtevno nego (III), kar v praksi pomeni, da so povsem odvisni od pomoči zdravstvenih delavcev. Letno prebivalci v teh ustanovah potrebujejo sedem milijonov dni zdravstvene nege (7). Starejši, bolj bolni oskrbovanci imajo številne nevarnostne dejavnike za kolonizacijo in okužbo z VOB, kar povečuje njihovo obolevnost in smrtnost. Antibiotiki so pri njih s 40 % največkrat predpisana sistemska zdravila, kar dodatno povečuje selekcijski pritisk za VOB (2, 8). V DSO prihaja tudi do prenosa VOB, kar je posledica različnih dejavnikov, kot so stalno bivanje v zaprtih oz. omejenih prostorih, težave pri diagnosticiranju okužb, ki se v tej populaciji lahko kažejo atipično, in pogoste kognitivne okvare oz. upadi pri oskrbovancih, kar zmanjša dovtetnost za osnovne higienske

ukrepe. Tudi zdravstveni delavci so lahko kolonizirani z VOB in jih lahko prenesejo na oskrbovance. Zaradi teh in drugih razlogov DSO potencialno predstavljajo pomemben rezervoar VOB. Prebivalci DSO imajo praviloma pridružene kronične bolezni, rakava obolenja, kronične rane, funkcionalne motnje (nepokretnost, inkontinenca) in razne katetre. Vse to so nevarnostni dejavniki za okužbe, ki poleg dekompenzacije osnovne kronične bolezni predstavljajo glavne razloge za napotitev v bolnišnico. Dodaten problem predstavlja tudi pritisk svojcev, ki velikokrat vztrajajo pri zdravljenju v bolnišnici, kljub temu da gre za bolnike v paliativni oskrbi.

RAZPRAVA

V svetu in pri nas potrebe po oskrbi starostnikov v ustanovah za kronično oskrbo naraščajo. To je po eni strani posledica splošnega podaljševanja življenjske dobe, na drugi strani pa boljše zdravstvene oskrbe, ki omogoča daljše preživetje tudi kroničnim bolnikom. Slednji so zaradi poslabšanja zdravstvenih težav pogosto hospitalizirani. Pogosto predpisovanje sistemskih antibiotikov, zdravljenje v bolnišnicah in posebnosti bivanja v DSO pa privedejo do problema okužb oz. kolonizacij z VOB. To lahko predstavlja tudi za bolnišnice težavo glede obravnave. V akutnih bolnišnicah namreč kronično primanjkuje izolacijskih postelj, ki jih za take bolnike potrebujemo. Problem predstavlja dejstvo, da nimamo na voljo dobrih epidemioloških podatkov o odstotku koloniziranih bolnikov z VOB iz DSO. Že v Evropski uniji obstajajo precejšnje razlike glede prisotnosti VOB pri oskrbovancih ustanov za kronično nego, tako pa je verjetno tudi v Sloveniji, kjer je podatkov še bistveno manj. V strokovni literaturi je dostopnih kar nekaj podatkov o kolonizaciji starostnikov iz Evropske unije, ki bivajo v DSO, z meticilin odpornim stafilokokom (angl. *meticillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) in enterobakterijami, ki izločajo

beta laktamaze razširjenega spektra (angl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL).

Pod okriljem evropskega Centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European center for disease prevention and control*, ECDC) sta bili v letih 2010 in 2013 izvedeni točkovno-prevalenčni raziskavi o okužbah, povezanih z zdravstvom v ustanovah za kronično oskrbo (angl. *Health-care-associated infections in long-term care facilities*, HALT). V sklopu raziskav je bilo na voljo tudi nekaj podatkov o VOB pri starostnikih. V letu 2010 je bilo vključenih 28 držav EU s skupno 722 ustanovami za kronično oskrbo starostnikov, v letu 2013 pa 19 držav s skupno 181 ustanovami (9, 10). Iz pridobljenih mikrobioloških izolatov iz kliničnih kužnin je razvidno, da se je delež odpornih mikroorganizmov v treh letih povečal in da imajo določene države s tem večje težave kot druge. V letu 2010 so tako med 423 mikroorganizmi dokazali odpornost na antibiotike pri 52 (12,3 % vseh izolatov) v 12 državah: Italija (21), Francija (7), Belgija (5), Nemčija (5), Irska (3), Škotska (3), Finska (2), Anglija (2), Bolgarija (1), Luksemburg (1), Portugalska (1) in Nizozemska (1) (9). Čeprav je v letu 2013 sodelovalo manj držav, je bilo odpornih mikroorganizmov izoliranih iz kliničnih kužnin že bistveno več: 143 od skupno 604 (23,6 %) (10). Večino bakterij, odpornih na antibiotike, so poročale države, ki so imele največ izolatov: Italija (68), Irska (34), Belgija (5), Portugalska (13) in Nemčija (10) (10). Skupno je v treh letih porastel delež MRSA s 40,6 % na 54,8 %, delež *Escherichia coli*, odporne na tretjo generacijo cefalosporinov, z 9,4 % na 21,2 %, *Klebsiella* spp. z ESBL s 4,2 % na 16,4 % pojavili pa so se tudi izolati, odporni na karbapeneme – 12 izolatov enterobakterij. Medtem ko so v letu 2010 zabeležili le en izolat (4,2 %) *Pseudomonas aeruginosa*, odporen na karbapeneme, jih je bilo v letu 2013 že 23,8 % (10 od 42) (9, 10).

V obeh raziskavah je sodelovala tudi Slovenija, vendar pa zaradi nizkega števila

vklučenih DSO (v letu 2010 štiri s skupno 1.424 posteljami, v letu 2013 pa le ena s 202 posteljami) podatki niso reprezentativni, prav tako v poročilu ni na voljo natančnih mikrobioloških podatkov o pojavnosti VOB za našo državo (9, 10). V italijanskem preglednem članku iz leta 2016 so zbrani podatki 26 objav iz desetih evropskih držav (vključno s Slovenijo) o odstotku koloniziranih oskrbovancev DSO z MRSA oz. ESBL v obdobju 2001–2014. Zaradi različnih velikosti ustanov, narave oskrbovancev in vrste preiskovanih mikrobioloških vzorcev so številke zelo različne in jih je tudi težko primerjati. Po pričakovanjih je najnižji odstotek (0–0,3 % za MRSA, 0,6–11 % za ESBL) koloniziranih v severnih državah EU (Švedska, Nizozemska) (11). Podatki za Slovenijo iz let 2001–2002 so na vzorcu 107 oskrbovancev pokazali 9,3 % kolonizacijo z MRSA (12). Za Slovenijo imamo na razpolago še podatke dveh retrospektivnih raziskav o odpornosti bakterij proti antibiotikom v DSO, ki so jih opravili mikrobiologi na bakterijskih sevih. V prvi raziskavi so analizirali rezultate 196 sevov najpogostejših rodov in vrst bakterij iz ran in razjed ter 155 sevov najpogostejših rodov in vrst bakterij iz vzorcev seča iz rutinsko prispelih kliničnih kužnin varovancev DSO na območju ljubljanske regije v obdobju 2000–2002 (13). Odpornost in večkratno odpornost so našli pri vseh obravnavanih bakterijah: *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Providentia* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. aureus* in enterokokih. Med sevi *S. aureus* je bil delež MRSA 29 % (14 izolatov), v obdobju treh let so osamili skupno 24 ESBL pozitivnih sevov: 22 iz vzorcev seča, dva iz ran. Dvajset sevov je pripadalo rodu *Klebsiella* spp., štirje pa *E. coli*. V primerjavi z bolniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL), je bil delež občutljivih bakterij pri oskrbovancih DSO večinoma manjši (13). Druga raziskava je bila objavljena v letu 2010 in je predstavila izsledke rutinske mikrobiološke diagnostike 1.421 najpogostejših bak-

terijskih sevov iz urina bolnikov, ki so oskrbovanci DSO treh mikrobioloških laboratorijev (ljubljska, gorenjska in novogoriška regija), v obdobju 2007–2009. Osamljenih je bilo 110 prvih izolatov po Gramu negativnih ESBL, dva izolata MRSA in en izolat proti vankomicinu odpornega enterokoka (14).

V UKCL, podobno kot v drugih slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo, spremljamo trende občutljivosti bakterij izoliranih oz. dokazanih pri bolnikih, ki se zdravijo pri nas. S skoraj 2.200 posteljami in okrog 100.000 bolnišničnimi obravnavami je UKCL največja slovenska bolnišnica in ena največjih v Srednji Evropi (15). Poleg sekundarne obravnave, ki pokriva do 50 % slovenske populacije, UKCL izvaja še terciarno obravnavo za celo Slovenijo. Zaradi te dvojne vloge se v naši ustanovi ves čas srečujemo s specifičnimi problemi. Ker se prebivalstvo v osrednji slovenski regiji stara in je koncentracija DSO v naši regiji največja (več kot eno tretjino vseh DSO), se letno povečuje število bolnišničnih obravnava starostnikov (5). Na drugi strani pa mora UKCL zagotoviti tudi terciarno obravnavo za najtežje bolne iz vse Slovenije. Letno v naši ustanovi hospitaliziramo tudi do 1.000 samoplačnikov, ki so k nam premeščeni neposredno iz tujine ali pa so tujci in zbolijo med bivanjem v Sloveniji. Najbolj obremenjeni s prilivom bolnikov sta Interna klinika in Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja (KIBVS). Starostna struktura sprejetih se viša, vse več je napotitev bolnikov iz DSO, ki so se jim poslabšale osnovne kronične bolezni oz. imajo okužbe, ki jih tudi zaradi večje odpornosti bakterij pri njih ni možno zdraviti s peroralno antibiotično terapijo. Tako samo na Interni kliniki, kjer imajo skupno 440 postelj, ocenjujejo, da se letne potrebe po dodatnih posteljah povečujejo za 3–5 % (15). Tudi ležalna doba (7,32 dni v letu 2016) na tej kliniki presega povprečno ležalno dobo v UKCL (5,6 dni v letu 2016) (15). Podobno

je tudi na KIBVS. Na Kirurški kliniki UKCL pa glavni problem predstavljajo hudo bolni oz. poškodovani, ki zaradi resnosti svoje bolezni potrebujejo dolgotrajno zdravljenje. Tudi tu bolniki ležijo bistveno dlje od povprečja v UKCL (6,35 dni v letu 2016), nekateri tudi šest ali več mesecev (15).

Ker se epidemiološka situacija v zadnjih desetih letih spreminja, se v UKCL vse bolj pogosto soočamo s problemom koloniziranih oz. okuženih bolnikov z VOB. Namestitveni pogoji v naši bolnišnici temu že nekaj let ne sledijo. Kronično primanjkuje izolacijskih postelj oz. sob, mnogokrat pa tudi zaradi starosti samih zgradb (npr. Bolnišnica Petra Držaja, stari travmatološki oddelki, Oddelek za kirurške infekcije) ni pogojev za izvajanje ustreznih izolacijskih ukrepov (pomankanje umivalnikov v sobah in na hodnikih, ni dovolj sanitarij).

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani (IMI) nam omogoča hitro in kakovostno mikrobiološko obdelavo kliničnih in nadzornih kužnin. Vsako leto nam pripravijo tudi interno letno poročilo o občutljivosti bakterij za antibiotike UKCL, kjer je razviden trend naraščanja odpornosti bakterij. Objavljena so na (intranetnih oz. internih) spletnih straneh UKCL. Če je bil pred letom 2010 glavni problem MRSA, pa se zlasti v zadnjih letih soočamo s problemom naraščanja odpornosti pri po Gramu negativnih bakterijah. Delež MRSA med kliničnimi izolati *S. aureus* je v zadnjih petih letih narasel z 8,2 % na 9,6 %, bistveno večji pa je porast pri *E. coli* z ESBL med kliničnimi izolati *E. coli* (z 5,9 % na 8,7 %) (interni podatki UKCL in IMI). Poleg *E. coli* in *Klebsiella* spp. z ESBL se po letu 2014 vse bolj pojavljajo bakterije, odporne na karbapeneme, v manjši meri tudi tiste, ki izločajo karbapenemaze. Za slednje je do pred kratkim veljalo, da so nevarnostni dejavniki za okužbo oz. kolonizacijo povezani predvsem z zdravljenjem v tujini, v zadnjih treh letih pa je bilo že kar nekaj izbruhov prenosov teh bakterij tudi znotraj sloven-

skih bolnišnic, vključno z UKCL. V UKCL je največ bolnikov, ki imajo te bakterije, zdravljenih v intenzivnih enotah, kar samo po sebi pove, da gre za najtežje bolnike.

Vemo, da se ESBL bakterije in MRSA prenašajo znotraj bolnišnic, podatkov o tem, kakšen je vnos teh bakterij od zunaj (vključno iz DSO), pa ni veliko. Tako v UKCL v zadnjih treh letih opažamo zmanjšanje novoodkritih bolnikov z MRSA (364 leta 2014 in 363 leta 2016) in povečanje ESBL (855 leta 2014 in 958 leta 2016) z relativno stabilnim prenosom teh bakterij znotraj bolnišnice, ki znaša okrog 35 % vseh novih primerov (interni podatki UKCL). Pohvalno je, da je kljub slabšim izolacijskim možnostim zaradi povečanega števila hospitaliziranih na KIBVS delež prenosov za MRSA na tej kliniki le 12 %, za ESBL pa na Interni kliniki 28 %, na KIBVS pa 24 % v letu 2016 (interni podatki UKCL in IMI MF). V maju 2015 smo se v UKCL zaradi naraščanja deleža *E. coli* z ESBL in dejstva, da gre za klinično ter epidemiološko manj problematičen izolat VOB, odločili, da pri bolnikih, ki imajo dokazano to bakterijo, opustimo klasično kontaktno izolacijo. Od takrat dalje dosledno upoštevamo standardne ukrepe. To se je izkazalo za upravičeno, saj se delež prenosov ESBL bakterij ni povečal (leto 2014, 46 % in leto 2016, 36 % prenosov od skupnega števila novih primerov) (interni podatki UKCL in IMI). Zaskrbljujoč pa je trend prenosov bakterij, odpornih na karbapeneme, oz. tistih, ki izločajo karbapenemaze. Kljub nizkim absolutnim številkam dokazanih novih primerov, pa gre za prenose znotraj bolnišnice tudi v več kot 80 % (interni podatki UKCL).

Podatkov o številu starostnikov, ki bivajo v DSO in se zdravijo v UKCL, nimamo, že od leta 2014 pa v internem računalniškem programu INFECTIS sistematično beležimo podatke o vnesenih in prenesenih VOB v naši ustanovi. V sistemu so na voljo tudi podatki o tem, koliko in katere VOB smo odkrili v kliničnih oz. nadzornih kužninah

pri starostnikih, ki so bili napoteni v UKCL iz DSO. Podatki so predstavljeni v tabeli 1.

Iz tabele 1 je razvidno, da delež bolnikov oskrbovancev DSO, ki imajo dokazane VOB ob sprejemu, v primerjavi s celotnim deležem pozitivnih bolnikov ob sprejemu v UKCL v zadnjih treh letih narašča. Če sta deleža bolnikov iz DSO z dokazano MRSA ali ESBL-bakterijo ob sprejemu še v letu 2013 znašala 20 % in 21,3 % od vseh prinesenih primerov, pa so v zadnjih treh letih ti deleži precej narastli in tako v letu 2016 za MRSA znašajo 56 % za ESBL-bakterije pa 52 % od vseh prinesenih primerov okužb oz. kolonizacij. V UKCL je med kliničnimi izolati VOB po pričakovanju najpogostejša *E. coli* ESBL, od tega je največji delež dokazane v urinu (interni podatki UKCL) (slika 1, slika 2). To je v skladu z dejstvom, da so pri bolnikih z okužbami, ki potrebujejo bolnišnično obravnavo, med najbolj pogostimi ravno okužbe sečil. Tudi med nadzornimi izolati je omenjena bakterija na prvem mestu med dokazanimi VOB pri naših bolni-

kih in med ESBL-bakterijami v zadnjih treh letih predstavlja 73–77 % delež (interni podatki UKCL in IMI) (tabela 2). Enako je z izolati VOB pri bolnikih iz DSO. Podatkov o kliničnih izolatih *E. coli* ESBL sicer nimamo, vendar so pri njih poleg okužb dihal okužbe sečil najbolj pogoste okužbe, ki zahtevajo zdravljenje v bolnišnici. Pri oskrbovancih DSO delež *E. coli* ESBL med vsemi ESBL pozitivnimi bakterijami presega 85 % (interni podatki UKCL) (slika 3).

Od leta 2013 dalje pa se poleg MRSA in ESBL-koloniziranih oz. okuženih bolnikov srečujemo tudi s pojavom bakterij, ki so odporne na karbapeneme (zlasti *P. aeruginosa* in *Acinetobacter baumannii*), ter v manjši meri z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze. Večji delež teh bakterij še vedno prenesemo znotraj ustanove, vendar se tudi tu že pojavljajo primeri oskrbovancev DSO, ki imajo take bakterije dokazane ob sprejemu. To lahko predstavlja dodaten problem, ker v presejalnih testiranjih bolnikov iz DSO v UKCL nimamo predvidenih testiranj na

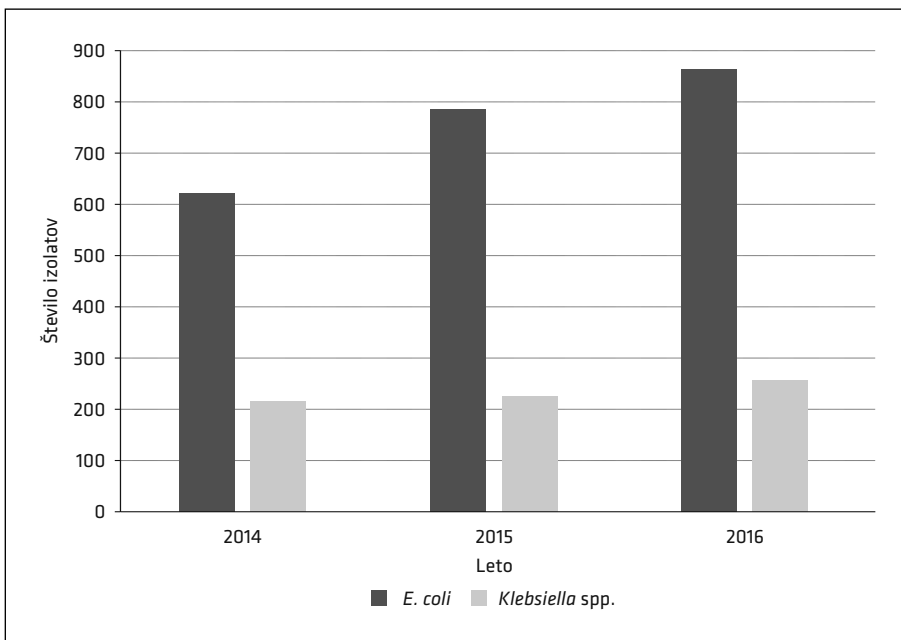
Tabela 1. Skupno število bolnikov in delež prinesenih večkratno odpornih bakterij, hospitaliziranih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v letih 2014–2016. N – število bolnikov (prvi izolat), MRSA – proti meticilinu odporen *Staphylococcus aureus* (angl. *meticillin-resistant Staphylococcus aureus*), ESBL – bakterije, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra (angl. *extended-spectrum beta-lactamases*), VRE – proti vankomicinu odporni enterokoki (angl. *vancomycin-resistant enterococci*), CRE – na karbapeneme odporne enterobakterije (angl. *carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*), CR – ostale na karbapeneme odporne bakterije (angl. *carbapenem-resistant*), DSO – dom starejših občanov.

Leto	N	MRSA	ESBL	VRE	CRE	CR
2014	vsi ^a	527	1.195	144	60	116
	vnosi – vsi ^b	210	457	9	6	18
	vnosi – DSO ^c	98	229	4	1	5
2015	vsi ^a	538	1.260	161	59	164
	vnosi – vsi ^b	233	562	21	13	36
	vnosi – DSO ^c	108	284	2	1	12
2016	vsi ^a	576	1.480	56	52	253
	vnosi – vsi ^b	239	609	21	14	34
	vnosi – DSO ^c	134	318	1	2	11

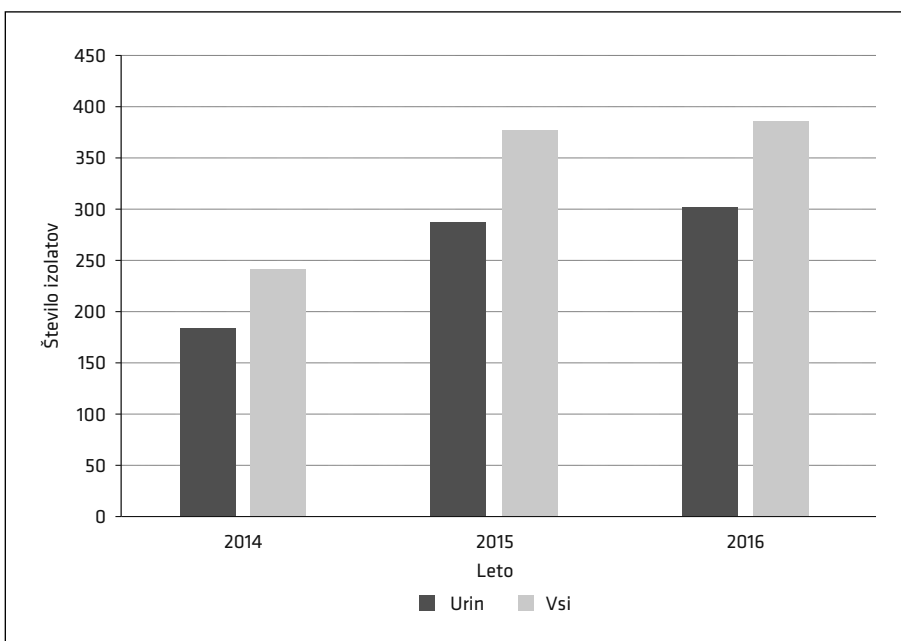
^a vsi novi bolniki z dokazano bakterijo (prvi izolat v letu)

^b vsi bolniki z bakterijo ob sprejemu v Univerzitetni klinični center Ljubljana

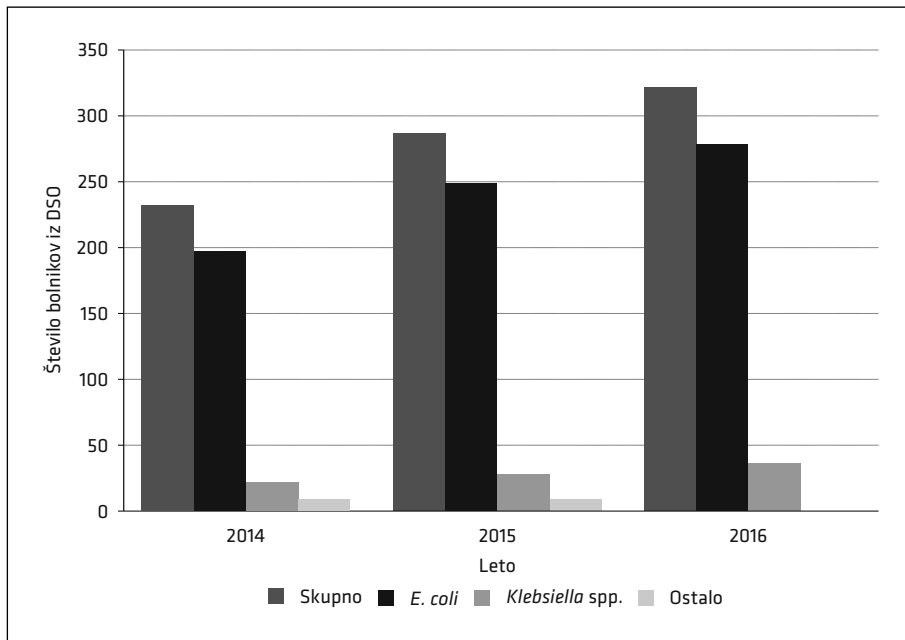
^c oskrbovanci domov za starejše občane z bakterijo dokazano ob sprejemu



Slika 1. Izolati bakterij, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra v kliničnih kužninah pri bolnikih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v letih 2014–2016. *E. coli* – *Escherichia coli*.



Slika 2. Delež izolatov *Escherichia coli*, ki izloča betalaktamaze razširjenega spektra, v urinu v primerjavi s skupnim številom izolatov v kliničnih kužninah v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v obdobju 2014–2016.



Slika 3. Število bolnikov, oskrbovancev domov za starejše občane, z dokazanimi bakterijami, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra, ob sprejemu v Univerzitetni klinični center Ljubljana v obdobju 2014–2016. DSO – dom za starejše občane, *E. coli* – *Escherichia coli*.

odpornost proti karbapenemom. Ker gre v večini primerov za kolonizacijo, take bolnike naključno zaznamo ob testiranju na prisotnost ESBL-bakterij.

ZAKLJUČEK

Zaradi staranja prebivalstva, kroničnih bolezni in ne nazadnje načina življenja, se nam v prihodnjih letih obeta povečanje potreb po institucionalnem varstvu starejših. Epidemiološke razmere s povečevanjem odpornosti bakterij na antibiotike pa bodo dodatno doprinesle k težavam pri zdravljenju teh bolnikov tako v DSO kot v akutnih bolnišnicah. Ker že sedaj primanjkuje izolacijskih postelj in postelj za akutno bolne bo država morala bolj aktivno pristopiti k reševanju

problematike zdravstvene oskrbe starostnikov v DSO. Zavedati se moramo, da DSO zaradi svojih posebnosti predstavljajo možen vir VOB, zlasti pri tistih oskrbovancih, ki imajo resne kronične bolezni. Na nivoju države bi bilo potrebno zato sprejeti strategijo, kako povečati število izolacijskih postelj v DSO in na kakšen način spremljati njihov epidemiološki položaj glede VOB. To lahko ne nazadnje vpliva tudi na spremembo empirične antibiotične terapije pri najbolj pogostih okužbah v tem okolju. Po drugi strani pa moramo tudi v bolnišnicah skrbno spremljati epidemiološko situacijo VOB v DSO, saj to vpliva na obravnavo bolnikov iz teh okolij.

LITERATURA

1. Moro ML, Gagliotti C. Antimicrobial resistance and stewardship in long-term care settings. *Future Microbiol.* 2013; 8 (8): 1011–25.
2. Dyar OJ, Pagani L, Pulcini C. Strategies and challenges of antimicrobial stewardship in long-term care facilities. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21 (1): 10–9.
3. Cassone M, Mody L. Colonization with multi-drug resistant organisms in nursing homes: scope, importance, and management. *Curr Geriatr Rep.* 2015; 4 (1): 87–95.
4. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2 (11): 659–66.
5. Skupnost socialnih zavodov Slovenije. Splošno o domovih in posebnih zavodih [internet]. Ljubljana: SSZS; 2010 [citirano 2017 Sep 6]. Dosegljivo na: <http://www.ssz-slo.si/splosno-o-domovih-in-posebnih-zavodih>
6. Jacovič A. Leta 2060 bo predvidoma skoraj vsak tretji Slovenec star 65 ali več let [internet]. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije; 2015 [citirano 2017 Sep 6]. Dosegljivo na: <http://www.stat.si/StatWeb/PDF/PrikaziPDF.aspx?id=54776&lang=sl>
7. Kocmur H. Domovi za starejše: vse manj denarja za najšibkejše. *Nedelo.* 2017; 16: 4–5.
8. Nicolle LE, Strausbaugh LJ, Garibaldi RA. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9 (1): 1–17.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities. May–September 2010 [internet]. Stockholm: ECDC; 2014 [citirano 2017 Sep 6]. Dosegljivo na: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-consumption-point-prevalence-survey-long-term-care-facilities-2010.pdf>
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities. April–May 2013 [internet]. Stockholm: ECDC; 2014 [citirano 2017 Sep 6]. Dosegljivo na: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-point-prevalence-survey-long-term-care-facilities-2013.pdf>
11. Aschbacher R, Pagani E, Confalonieri M, et al. Review on colonization of residents and staff in Italian long-term care facilities by multidrug-resistant bacteria compared with other European countries. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016; 5: 33.
12. Cretnik TZ, Vovko P, Retelj M, et al. Prevalence and nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a long-term-care facility in Slovenia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26 (2): 184–90.
13. Ribič H, Smole A, Oražem T. Odpornost bakterij, ki smo jih osamili pri varovancih domov za ostarele. *Zdrav Var.* 2003; 42: 145–56.
14. Ribič H, Kržan-Hergouth V, Sarjanovič L. Odpornost bakterij proti antibiotikom pri oskrbovancih domov za starostnike v treh slovenskih regijah. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Okužbe pri starostnikih: novosti. Infektološki simpozij; 2010 Mar 26–27; Ljubljana. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD: Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center: Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo MF; 2010. p. 115–23.
15. Univerzitetni klinični center Ljubljana. Letno poročilo 2016 [internet]. Ljubljana: UKCL; 2017 [citirano 2017 Sep 6]. Dosegljivo na: https://www.kclj.si/dokumenti/UKCL_letno_porocilo_2016_final_net.pdf

Manica Müller - Premru¹, Bojana Beović², Veronika Križan - Hergouth³

Povzročitelji in izvori sepse pri starostnikih

Etiologic Agents and Sources of Sepsis in the Elderly

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sepsa, starostniki, povzročitelji

IZHODIŠČA. Sepsa je ena najresnejših bakterijskih okužb in je pogostejša pri starostnikih kot pri ostalih odraslih. **METODE.** V retrospektivni raziskavi smo pregledali hemokulture (HK), odvzete na Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani, Onkološkem inštitutu in v Splošni bolnišnici Trbovlje v letu 2016, in ugotavljali razlike v deležu pozitivnih HK in povzročiteljih med starostniki (65 let ali več) in ostalimi odraslimi (15–64 let) ter izvore sepse. Bakterije iz HK smo identificirali z novimi hitrejšimi postopki masne spektrometrije. **REZULTATI.** V letu 2016 je bilo na Univerzitetni klinični center v Ljubljani, Onkološki inštitut in v Splošno bolnišnico Trbovlje sprejetih 137.406 bolnikov. HK so odvzeli 10.238 (7,5 %) bolnikom. Skupno je bilo pri 8.102 odraslih odvzetih 29.299 HK; od tega pri 4.721 starostnikih (15.871 HK) in 3.381 mlajših (13.428 HK). Pozitivne so bile pri 976 (20,6 %) starostnikih in 507 (15 %) mlajših (skupaj 1.483 bolnikov, 3.152 HK). Pri starostnikih je bilo po Gramu negativnih bakterij 59,9 %, po Gramu pozitivnih 40,1 %, pri mlajših pa 51,1 % in 48,9 %. Povzročitelje smo neposredno iz pozitivnih HK-stekleničk z metodo masne spektrometrije identificirali znatno hitreje kot prej. Najpogostejši povzročitelj sepse v obeh skupinah je bila *Escherichia coli*, pri starostnikih v 32,5 % in pri mlajših v 21,2 %. Odpornost *E. coli* pri starostnikih je bila višja kot pri ostalih odraslih proti cefotaksimu (betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja) (11,5 % proti 9,6 %) in gentamicinu (11,6 % proti 7 %), nižja pa proti amoksicilinu s klavulansko kislino, piperacilinu s tazobaktamom in trimetoprimu s sulfametoksazolom. *Staphylococcus aureus* je bil z 12,3 % pri starostnikih in 12 % pri mlajših na drugem mestu. Odpornost *S. aureus* proti oksacilinu (proti meticilinu odporen *S. aureus*) je bila pri starostnikih višja kot pri mlajših (15,7 % proti 7,7 %). Izmed znanih izvorov sepse je bil najpogostejši izvor v sečilih. **ZAKLJUČKI.** Pri starostnikih je sepsa pogostejša kot pri mlajših od 65 let. Med osamljenimi bakterijami je pri starostnikih delež po Gramu negativnih bakterij, vključno z *E. coli*, višji, delež po Gramu pozitivnih bakterij pa nižji kot pri ostalih odraslih.

¹ Prof. dr. Manica Müller - Premru, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; manica.mueller-premru@mf.uni-lj.si

² Prof. dr. Bojana Beović, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

³ Veronika Križan - Hergouth, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: sepsis, elderly people, etiologic agents

BACKGROUND. Sepsis is one of the most serious bacterial infections and is more frequent in older people compared to younger adult population. **METHODS.** In this retrospective study, we analysed blood cultures obtained from patients in the University Medical Centre in Ljubljana, the Institute of Oncology, and the Trbovlje General Hospital in 2016. Samples were analysed according to the number of admissions and differences in positivity and etiologic agents in two patient groups: patients aged 65 or older (elderly people) and younger adult patients (between 15 and 64 years). We used the new, faster methods for bacterial identification from positive blood cultures. **RESULTS.** In 2016, there were 137,406 admissions. Blood cultures were obtained from 10,238 (7.5%) patients. In 8,102 adults, 29,299 blood cultures were obtained; in 4,721 (15,871 blood cultures) older patients and in 3,381 (13,428 blood cultures) younger patients. They were positive in 976 (20.6%) older and in 507 (15%) younger patients (totally 1,483 patients and 3,152 blood cultures). Gram-negative bacteria represented 59.9% and gram-positive 40.1% in older in comparison to 51.1% and 48.9% in younger patients. Bacteria were identified directly from positive bottles with mass spectrometry at a faster rate than before. *Escherichia coli* was the most common isolate and was even more common in older (32.5%) than in younger (21.2%) patients. Antimicrobial resistance was higher in older patients compared to younger to cefotaxime (11.5% vs. 9.6%) and gentamicin (11.6% vs. 7%) but lower to amoxicillin/clavulanic acid, piperacillin/ tazobactam and trimethoprim/sulfametoazole. *Staphylococcus aureus* was the second most common isolate with 12.3% in the elderly and 12% in the young. MRSA was more frequent in the elderly compared to younger patients (15.7% vs. 7.7%). Among known sources, the UTI was the most common source. **CONCLUSIONS.** Sepsis is more common in the elderly compared to younger adults. The proportion of gram-negative bacteria including *E. coli* among them is higher, but the proportion of gram-positive is lower compared to other adults.

UVOD

Sepsa je ena najresnejših invazivnih bakterijskih okužb. Opredeljena je kot življenje ogrožajoča disfunkcija organov, ki jo povzroči porušen imunski odgovor na okužbo (1). Če je prizadet krvni obtok in ima bolnik zato znižan krvni tlak, govorimo o septičnem šoku (2). Sepsa je vzrok za 12–20 % smrti v razvitih državah (3).

V zadnjih desetletjih se je incidenca sepse podvojila. Dejavniki tveganja za sepso so starost, kronične bolezni (sladkorna bolezen, maligne bolezni, ledvična odpoved), pogoste hospitalizacije, invazivni posegi (operacije, urinski in žilni katetri, implantati). V Evropi opisujejo incidenco sepse med

166–189/100.000 prebivalcev (3). Pri nas je incidenca hude sepse pri odraslih ocenjena na 118/100.000 prebivalcev (4). Smrtnost bolnikov s sepso se giblje med 25–60 % (5).

Več kot 50 % primerov sepse se pojavijo pri bolnikih, starih 65 let ali več (starostnikih), vendar je klinična slika v primerjavi z mlajšimi slabše izražena. Razloge najdemo v spremenjenem fiziološkem odgovoru na povzročitelja in s starostjo povezanih spremembah v uravnavanju telesne temperature (6). Hernandez in sodelavci so poročali, da pri 6,3 % starostnikov s sepso telesna temperatura ni bila povišana (nad 37,8 °C merjeno oralno) (7). Mrzlica je spremljala sepso samo v 35 % (8). Pogostejše kot pri

mlajših so bile motnje zavesti, kot so zmedenost, dezorientacija, letargija ali agitacija, koma (različne raziskave 12–50 %) (6, 9). Levkocitozo je imelo 39–73 % starostnikov, 10 % pa levkopenijo (6). V nekaterih raziskavah je bila pri starostnikih pogostejša ledvična odpoved kot pri mlajših (10, 11). Srednja vrednost C-reaktivne beljakovine (angl. *C-reactive protein*, CRP) je bila nižja (11). Pogostejši je bil tudi septični šok, in sicer pri 10–15 % starostnikov (in kar 39 % pri starejših od 85 let) (12). Najpogostejši izvor sepse pri starostnikih je v 21–59 % okužba sečil, in sicer predvsem pri bolnikih s trajnim urinskim katetrom, z inkontinenco ali nevrološkimi motnjami (12, 13). Okužba dihal je izvor sepse v 9–28 %, okužba mehkih tkiv v 3–13 %, okužba v trebuhu v 1–20 %, žilni katetri v 1–10 %, endovaskularni izvor pa v 1–6 % (6). Dobra tretjina seps pri starostnikih je bolnišničnih (7).

Smrtnost zaradi sepse je pri starostnikih večja kot pri ostalih odraslih, in sicer tako v bolnišnici kot tudi dolgotrajno. Tveganje je večje pri zelo starih, s slabim funkcionalnim stanjem, s pridruženimi boleznimi, z izvorom v dihalih, trebuhu ali v primeru neznanega izvora, pri nevtropeničnih, pri tistih z bolnišnično okužbo, manjše pa pri izvoru v sečilih ali žilnih katetrih. Glede na patogene je smrtnost večja pri *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, posebej proti meticilinu odporen *S. aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), *Enterococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* in pri enterobakterijah, odpornih proti cefalosporinom tretje generacije, ter drugih odpornih bakterijah zaradi zakasnitve v ustreznem antibiotičnem zdravljenju (6).

Povzročitelja bakteriemije oz. sepse dokažemo s hemokulturo (HK), ki pa je pozitivna le pri 50 % klinično septičnih bolnikov (3). Starost nima vpliva niti na občutljivost in specifičnost HK niti na število kontaminacij (14).

Namen prispevka je ugotoviti razlike v deležu pozitivnih HK in povzročiteljev

njihovo odpornostjo proti antibiotikom med starostniki in drugimi odraslimi na Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL), Onkološkem inštitutu (OI) in v Splošni bolnišnici Trbovlje (SBT) v letu 2016 ter izvore sepse.

METODE

V retrospektivni raziskavi smo pregledali HK, odvzete na UKCL, OI in v SBT v letu 2016, glede na število sprejemov in ugotavljali razlike v deležu pozitivnih HK, razlike v povzročiteljih med starostniki (65 let ali več) in ostalimi odraslimi (15–64 let) ter izvore sepse. Izvor sepse smo ugotavljali s sočasnim izolatoma bakterije iste vrste z isto občutljivostjo iz druge klinične kužnine (v bazi podatkov v računalniškem sistemu MBL (Microbiology LabSoft)).

HK je postopek kultivacije vzorca krvi v gojiščih za aerobne in anaerobne bakterije ter glive in izolacije povzročitelja bakteriemije oz. sepse. Bolnikom praviloma odvzamemo dva do tri vzorce krvi za HK (15). HK stekleničke obdelamo v komercialnem avtomatiziranem računalniško vodenem sistemu; sistem BacT/ALERT (bioMérieux, Francija) ali pa BACTEC (Becton Dickinson, ZDA), ki zazna bakterijsko rast. Pri pozitivnih HK informacije o morfologiji bakterij in neposredni identifikaciji iz pozitivne HK stekleničke z aplikacijo masne spektrometrije MALDI-TOF MS (angl. *matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry*) (Bruker Daltonics, ZDA) takoj sporočamo na oddelke (16, 17). Z direktno identifikacijo skrajšamo čas do rezultata za 24–48 ur, kolikor je potrebno, da bakterije zrastejo v kulturi. Povzročitelje, pri katerih neposredna identifikacija ni uspešna, identificiramo samo v kulturi. Pri polimikrobni bakteriemiji lahko uporabimo Filmarray BCID panel kit (BioFire Diagnostics), ki je multipleks verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) in s katerim lahko določimo 24 mikroorganizmov, identificiramo tudi več povzročiteljev

hkrati, določimo gene za odpornost *mecA*, *vanA* in *vanB* ter gene, ki kodirajo najpogostejše karbapenemaze (18). Občutljivost bakterij za antibiotike določimo s preliminarnim antibiogramom, ki ga odčitamo že po osmih urah rasti, in ponovno s standardiziranim antibiogramom v skladu z evropskimi smernicami EUCAST (European Committee for antimicrobial susceptibility testing).

REZULTATI

V letu 2016 je bilo na UKCL, OI in v SBT sprejetih 137.406 bolnikov. HK so odvzeli 10.238 (7,5%) bolnikom. Skupno je bilo pri 8.102 odraslih (starih 15 let ali več) odvzetih 29.299 HK; od tega pri 4.721 starostnikih (15.871 HK) in 3.381 mlajših (13.428 HK). Pozitivne so bile pri 976 (20,6%) starostnikih in 507 (15%) mlajših (skupaj 1.483 bolnikov, 3.152 HK) (tabela 1).

Prvih izolatov je bilo 1.227 (brez koagulazno negativnih stafilokokov (KNS) 984) pri starostnikih in 680 (brez KNS 542) pri mlajših (tabela 2). Pri starostnikih je bilo po Gramu negativnih bakterij 59,9%, po Gramu pozitivnih pa 40,1%, pri mlajših pa 51,1% in 48,9%. Več kot 70% vseh povzročiteljev sepse smo z neposredno identifikacijo iz pozitivne HK stekleničke z metodo masne spektrometrije identificirali 24–48 ur hitreje kot prej, ko smo morali čakati na kulturo. Najpogostejši povzročitelj sepse v obeh skupinah je bila *Escherichia coli*, pri starostnikih v 32,5% in pri mlajših v 21,2% (tabela 2).

Odpornost *E. coli* pri starostnikih je bila višja kot pri ostalih odraslih proti cefotaksimu (betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL)) (11,5% proti 9,6%) in gentamicinu (11,6% proti 7%), nižja pa proti amoksicilinu s klavulansko kislino, piperacilinu s tazobaktamom in trimetoprimu s sulfametoksazolom (tabela 3).

S. aureus je bil z 12,3% pri starostnikih in 12% pri mlajših na drugem mestu (tabela 2). Odpornost *S. aureus* proti oksacilinu (MRSA) je bila pri starostnikih višja kot pri mlajših (15,7% proti 7,7%) (tabela 4). Izmed znanih virov sepse je bil najpogostejši izvor v sečilih.

RAZPRAVA

V naši raziskavi so bile HK pogosteje pozitivne pri starostnikih (20,6%) kot pri ostalih odraslih (15%). Starostniki so predstavljali 65,8% odraslih s pozitivnimi HK. Po Gramu negativne bakterije so bile pri njih z 59,9% precej pogostejše povzročiteljice sepse kot pri mlajših (51,1%). Tudi v drugih raziskavah so po Gramu negativne bakterije pri tej populaciji predstavljale 40–60% povzročiteljev sepse. *E. coli* je bila z 32,5% med starostniki značilno pogostejši povzročitelj sepse kot pri mlajših (21,2%). Odpornost je bila pri starostnikih višja kot pri mlajših samo proti cefotaksimu (ESBL) in gentamicinu, nižja pa proti amoksicilinu s klavulansko kislino, piperacilinu s tazobaktamom in trimetoprimu s sulfametoksazolom. Tudi *Proteus mirabilis* je bil,

Tabela 1. Primerjava odvzetih in pozitivnih hemokultur (HK) med bolniki, starimi 65 let ali več, in bolniki, starimi 15–64 let.

	Starost ≥ 65 let	Starost 15–64 let	Skupaj
Število bolnikov, pri katerih so bile odvzete HK	4.721	3.381	8.102
Število HK	15.871	13.428	29.299
Število (delež) bolnikov s pozitivnimi HK	976 (20,6%)	507 (15%)	1.483

Tabela 2. Primerjava povzročiteljev sepse med bolniki, starimi 65 let ali več, in bolniki, starimi 15–64 let (število in delež prvih izolatov, brez koagulaza negativnih stafilokokov (KNS)). n – število bolnikov.

Vrsta bakterije	Starost ≥ 65 let, n (%)	Starost 15–64 let, n (%)
<i>Escherichia coli</i>	320 (32,5)	115 (21,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>	77 (7,8)	47 (8,7)
<i>Proteus mirabilis</i>	42 (4,3)	9 (1,7)
<i>Salmonella</i> spp.	2 (0,2)	7 (1,3)
Druge enterobakterije	54 (5,5)	26 (4,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30 (3,0)	23 (4,2)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7 (0,7)	4 (0,7)
Drugi nefermentativni po Gramu negativni bacili	13 (1,3)	17 (3,1)
<i>Haemophilus</i> spp.	3 (0,3)	3 (0,6)
Druge po Gramu negativne bakterije	8 (0,8)	7 (1,3)
<i>Bacteroides</i> spp. in drugi po Gramu negativni anaerobi	34 (3,5)	19 (3,5)
Skupaj po Gramu negativne bakterije	590 (59,9)	277 (51,1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	121 (12,3)	65 (12)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	37 (3,8)	29 (5,3)
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	77 (7,8)	32 (5,9)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12 (1,2)	8 (1,5)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	7 (0,7)	9 (1,7)
Drugi beta hemolitični streptokoki	15 (1,5)	8 (1,5)
Drugi streptokoki	41 (4,2)	42 (7,7)
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 (0,2)	1 (0,2)
Anaerobni po Gramu pozitivni koki in bacili	47 (4,8)	39 (7,2)
Druge po Gramu pozitivne bakterije	35 (3,6)	32 (5,9)
Skupaj po Gramu pozitivne bakterije	394 (40,1)	265 (48,9)
Skupaj	984 (100)	542 (100)
KNS	243	138
Skupaj prvih izolatov	1227	680

Tabela 3. Primerjava odpornosti *Escherichia coli* iz hemokultur med bolniki, starimi 65 let ali več, in bolniki, starimi 15–64 let (deleži odpornih in intermediarnih prvih izolatov). AM – ampicilin, AMC – amoksisilin s klavulansko kislino (angl. *amoxicillin/clavulanic acid*), TZP – piperacilin s tazobaktamom, CTX – cefotaksim (angl. *cefotaxime*), CIP – ciprofloksacin, GM – gentamicin, IPM – imipenem, SXT – trimetoprim sulfametoksazol (angl. *sulfamethoxazole/trimethoprim*).

	Deleži odpornih in intermediarnih prvih izolatov <i>Escherichia coli</i> iz hemokultur (%)							
	AM	AMC	TZP	CTX	CIP	GM	IPM	SXT
Starost ≥ 65 let	56,6	32,2	10,7	11,5	26,2	11,6	0	27,8
Starost < 65 let	58,8	35,3	12,3	9,6	26,3	7,0	0	33,3

Tabela 4. Primerjava odpornosti *Staphylococcus aureus* iz hemokultur med bolniki, starimi 65 let ali več, in bolniki, starimi 15–64 let (deleži odpornih in intermediarnih prvih izolatov). P – penicilin, OX – oksacilin (angl. *oxacillin*), E – eritromicin, CC – klindamicin (angl. *clindamycin*), Va – vankomicin, Tec – teikoplanin (angl. *teicoplanin*), GM – gentamicin, CIP – ciprofloksacin.

Deleži odpornih in intermediarnih prvih izolatov <i>Staphylococcus aureus</i> iz hemokultur (%)								
	P	OX	E	CC	Va	Tec	GM	CIP
Starost ≥ 65 let	84,3	15,7	19,8	19	0	0	3,3	22,3
Starost < 65 let	83,1	7,7	10,8	10,8	0	0	9,2	9,2

verjetno zaradi večje pogostnosti trajnih urinskih katetrov, pogostejši pri starostnikih (4,3%) kot pri mlajših (1,7%). V raziskavi Yahav in sodelavci je *E. coli* pri starostnikih predstavljala 40% povzročiteljev sepse (6). Pri tej populaciji je namreč tveganje za kolonizacijo s po Gramu negativnimi, tudi odpornimi bakterijami, večje zaradi slabšega funkcionalnega stanja, sprememb v imunskem sistemu, hospitalizacij in s tem bolnišničnih okužb ter zaradi bivanja v domovih za starejše (19, 20).

Po Gramu pozitivne bakterije so v naši raziskavi pri starostnikih predstavljale 40,1%, pri mlajših pa 48,9%. V raziskavi Yahav in sodelavci pa so po Gramu pozitivne bakterije predstavljale 30–45% povzročiteljev (6). *S. aureus* se je pri nas pri starostnikih pojavil v skoraj enakem deležu (12,3%) kot pri mlajših (12%), MRSA je bila pogostejša kot pri mlajših (15,7% proti 7,7%). Tudi tveganje za MRSA je pri starejši populaciji večje zaradi hospitalizacij (in s tem bolnišničnih okužb) in bivanja v domovih za starejše. Višji kot pri mlajših je bil delež *Enterococcus* spp. (7,8% proti 5,9%), nižji pa delež *S. pneumoniae* (3,8% proti 5,3%), *Streptococcus pyogenes* (0,7% proti

1,7%), *Streptococcus agalactiae* (1,2% proti 1,5%) in drugih streptokokov (4,2% proti 7,7%). V raziskavi Yahav je bilo *S. aureus* 7–17%, *Enterococcus* spp. pa 3–10%. Polimikrobna bakteriemija je bila v njihovi raziskavi prisotna v 5–15%. Tudi KNS lahko povzročijo sepsa, predvsem katetrsko, vendar so večinoma kontaminanti. V naši raziskavi jih je bilo do 20% izolatov, obravnavali smo jih kot kontaminante. Od znanih izvorov sepse so bila najpogostejši izvor sečila.

ZAKLJUČEK

Pri starostnikih je sepsa pogostejša kot pri mlajših od 65 let, klinična slika pa slabše izražena. Med osamljenimi bakterijami je delež po Gramu negativnih bakterij, vključno z *E. coli*, višji, delež po Gramu pozitivnih bakterij pa nižji kot pri ostalih odraslih. Sepsa moramo prepoznati čim prej in uporabiti ustrezne antibiotike. Glede na višjo odpornost bakterij, osamljenih pri starejši populaciji, predstavlja ustrezna izbira izkustvenega antibiotika poseben problem, zato je pomembna čim prejšnja določitev občutljivosti izolatov.

LITERATURA

1. Singer M. The new definitions of sepsis and septic shock: what do they give us? An answer. *Med Intensiva*. 2017; 41 (1): 41–3.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. American college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest*. 1992; 101 (6): 1643–55.
3. Norrby-Teglund A, Low DE. Sepsis. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, eds. *Antibiotic and chemotherapy*. 8th ed. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 513–25.
4. Beović B, Hladnik Ž, Požnel P, et al. Epidemiology of severe sepsis in Slovenian intensive care units for adults. *J Chemother*. 2008; 20 (1): 134–6.
5. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Resp Crit Care Med*. 2003; 168 (1): 77–84.
6. Yahav D, Eliakim-Raz N, Leibovici L, et al. Bloodstream infections in older patients. *Virulence*. 2016; 7 (3): 341–52.
7. Hernandez C, Feher C, Soriano A, et al. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. *J Infect*. 2015; 70 (2): 135–43.
8. Chassagne P, Perol MB, Doucet J, et al. Is presentation of bacteremia in the elderly the same as in younger patients? *Am J Med*. 1996; 100 (1): 65–70.
9. Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, et al. Long-term survival following bacteremia or fungemia. *JAMA*. 1995; 274 (10): 807–12.
10. Blot S, Cankurtaran M, Petrovic M, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically ill patients: a comparison between middle-aged, old and very old patients. *Crit Care Med*. 2009; 37 (5): 1634–41.
11. Wester AL, Dunlop O, Melby KK, et al. Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 346.
12. Lee CC, Chen SY, Chang IJ, et al. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly and adult patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 86 (3): 138–44.
13. Lark RL, Saint S, Chenoweth C, et al. Four-year prospective evaluation of community-acquired bacteremia: epidemiology, microbiology and patient outcome. *Diagnostic Microbiol Infect Dis*. 2001; 41 (1–2): 15–22.
14. Van Duin D. Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2012; 54 (7): 973–8.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute [internet]. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; c2017 [citirano 2017 Jul 13]. Dosegljivo na: <https://clsi.org/>
16. van Veen SQ, Claas ECJ, Kuijper EJ. High-throughput identification of bacteria and yeast by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in conventional medical microbiology laboratories. *J Clin Microbiol*. 2010; 48 (3): 900–7.
17. Loonen AJM, Jansz AR, Stalpers J, et al. An evaluation of three processing methods and the effect of reduced culture times for faster direct identification of pathogens from BacT/ALERT blood cultures by MALDI-TOF MS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31 (7): 1575–83.
18. Harris KA, Hartley JC. Development of broad-range 16S rDNA PCR for use in the routine diagnostic clinical microbiology service. *J Med Microbiol*. 2003; 52 (Pt 8): 685–91.
19. EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [internet]. Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; c2017 [citirano 2017 Jul 13]. Dosegljivo na: <http://www.eucast.org/>
20. Lim CJ, Cheng AC, Kennon J, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: a nested case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69 (7): 1972–80.
21. Denkinger CM, Grant AD, Denkinger M, et al. Increased multi-drug resistance among the elderly on admission to the hospital—a 12-year surveillance study. *Arch Gerontol Geriatrics*. 2013; 56 (1): 227–30.

Andrej Rojnik¹, Daša Kavka², Tjaša Žohar Čretnik³, Alenka Štorman⁴,
Barbara Zdolšek⁵

Povzročitelji invazivnih okužb pri starostnikih

Causes of Invasive Infections in the Elderly

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: starostniki, invazivne okužbe, hemokultura, bakteriemija

IZHODIŠČA. Starostniki imajo večje tveganje za invazivne okužbe in ob njih tudi slabšo prognozo. Incidenca invazivnih okužb s starostjo narašča in je najvišja v populaciji bolnikov, starejših od 65 let (starostnikov). METODE. V Nacionalnem laboratoriju za zdravje, okolje in hrano smo za obdobje 1. 4. 2014–30. 4. 2017 opravili analizo bakterijskih izolatov iz hemokultur pri starostnikih in pri populaciji mlajših od 65 let. Primerjali smo števila in deleže preiskav, deleže pozitivnih preiskav, števila in deleže bakterijskih izolatov in deleže večkratno odpornih bakterij pri obeh populacijah. Določili smo tudi razmerje obetov za bakteriemijo, povzročeno z *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* in *Streptococcus pneumoniae*, z namenom primerjave tveganja za obe populaciji. REZULTATI. Delež poslanih hemokultur je za starostnike znašal 40,8 % in se je v opazovanem obdobju postopno povečeval. Delež pozitivnih hemokultur je znašal od 21,9–25,3 % pri starostnikih in 6,7–7,6 % pri mlajši populaciji. Bakteriemijo pri starostnikih pogosteje povzročajo po Gramu negativne bakterije, pri mlajši populaciji pa po Gramu pozitivne. Določena razmerja obetov za bakteriemijo, povzročeno z *E. coli*, *S. aureus* in *S. pneumoniae*, kažejo na višje tveganje pri starostnikih za vse tri izolate. Pri starostnikih je višji tudi delež večkratno odpornih bakterij. Analiza izolatov iz likvorjev je bila zelo omejena zaradi premajhnega vzorca. ZAKLJUČKI. Starostniki so v kliničnih raziskavah invazivnih okužb verjetno premalo zastopani, kljub dejstvu, da njihovo število in delež v večini držav hitro narašča. Poznavanje epidemiološke situacije, odpornosti proti antibiotikom in najpogostejših povzročiteljev invazivnih okužb lahko ključno vpliva na izbiro empirične terapije in s tem na prognozo pri tej ogroženi skupini bolnikov.

¹ Andrej Rojnik, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje; andrej.rojnik@nlzoh.si

² Daša Kavka, dipl. mikrobiolog, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

³ Mag. Tjaša Žohar Čretnik, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

⁴ Alenka Štorman, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

⁵ Barbara Zdolšek, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

ABSTRACT

KEY WORDS: elderly, invasive infections, blood culture, bacteriemia

BACKGROUND. Invasive infections are more common and have worse prognosis in older patients. The incidence of invasive infections increases with age, demonstrating highest incidence among people aged 65 years and older (elderly). **METHODS.** In the National Laboratory of Health, Environment and Food, department of Celje, we analysed bacterial isolates from blood and cerebrospinal fluid in the elderly in comparison with patients younger than 65 years of aged between April 1, 2014, and April 30, 2017. In both populations, we compared the number and proportion of samples, proportion of positive samples, numbers and proportions of bacterial isolates, and proportions of multidrug resistant bacteria. We calculated the odds ratio to access the risk for acquiring blood stream infection with *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. **RESULTS.** The proportion of blood culture samples from the elderly was 40.8% and has increased in the observed period. The proportion of positive blood culture ranged from 21.9–25.3% in the elderly group and from 6.7–7.6% in the younger group. Elderly patients more common developed blood stream infection with Gram-negative bacteria while in patients under 65 years of age the proportion of Gram-positive bacteria was higher. The calculated odds ratio for *E. coli*, *S. aureus*, and *S. pneumoniae* indicates higher risk of acquiring blood stream infection in the elderly. The proportion of multidrug resistant bacteria was also higher in the elderly group. The analysis of cerebrospinal fluid isolates was very limited because of the small sample size. **CONCLUSIONS.** Elderly patients are probably under-represented in clinical trials assessing invasive infections despite the fact that their number and proportion in most countries is rapidly increasing. Knowing the epidemiology, the antimicrobial resistance, and most common causative agents of invasive infections can be vital for choosing the empirical treatment thus influencing prognosis in this high-risk population.

IZHODIŠČA

Starostniki predstavljajo populacijo z višjim tveganjem za številne bolezni, med njimi tudi za invazivne okužbe (1, 2). Slednje predstavljajo več kot 50 % vseh invazivnih okužb (2). Tudi preživetje je pri starostnikih ob invazivnih okužbah bistveno slabše kot pri ostali populaciji – po nekaterih navedbah med 60 in 93 % (3). Staranje je možno definirati kot proces progresivne, generalizirane motnje delovanja organskih sistemov, ki ima za posledico izgubo prilagoditvenega odziva na stres in povečevanje tveganja za pojav bolezni, povezanih s starostjo (tudi invazivnih okužb). Procesu staranja je podvržen tudi imunski sistem, ki predstavlja prvo, naravno stopnjo obrambe organizma pred okužbo (3). Večina de-

finicij starostnike opredeli kot populacijo, staro 65 let ali več (velja za razvite države), vendar enotne definicije ni niti na nivoju posameznih držav niti na nivoju Evropske unije (4). Za države v razvoju pa je ta meja lahko tudi znatno nižja (50 let za afriške države po Svetovni zdravstveni organizaciji). Z raziskavo smo želeli ugotoviti, potrditi in opozoriti na razlike med povzročitelji invazivnih okužb pri starostnikih in osebah, mlajših od 65 let.

MATERIALI IN METODE

V Nacionalnem laboratoriju za zdravje okolje in hrano (NLZOH) na Oddelku za medicinsko mikrobiologijo (OMM) v Celju smo v obdobju 1. 4. 2014–30. 4. 2017 opravili analizo bakterijskih izolatov iz likvorjev in

hemokultur pri starostnikih. Datum začetka raziskave (1. 4. 2014) je bil izbran zato, ker je takrat laboratorij prešel na nove smernice za določanje občutljivosti po EUCAST-u. Kjer je v nadaljevanju omenjeno leto 2014, je mišljeno obdobje 1. 4.–31. 12. 2014. Kjer je v nadaljevanju omenjeno leto 2017, je mišljeno obdobje 1. 1.–30. 4. 2017. V raziskavo smo zajeli vse vzorce likvorjev in hemokultur pri bolnikih, ki so bili na dan sprejema vzorca stari 65 let ali več. Ponovitve izolatov pri istem bolniku v koledarskem letu smo izključili. Rezultate smo primerjali z vzorci iz istih kužnin v istem časovnem obdobju pri drugi populaciji bolnikov. Vse preiskave so bile opravljene v okviru rednega dela za potrebe naročnikov mreže javnega zdravstva. Vzorci, zajeti v raziskavo, so bili v laboratorij poslani iz treh regijskih bolnišnic: Splošne bolnišnice Celje, Bolnišnice Topolšica in Splošne bolnišnice Brežice. Podatkov o naročniku preiskave nismo vključili v analizo. Opravili smo analizo rezultatov omenjenih vzorcev in določili delež bolnikov, starejših od 65 let, delež pozitivnih preiskav, delež izolatov, ki izločajo laktamaze β z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended spectrum beta lactamases*, ESBL) pri enterobakterijah, delež proti meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) in delež po Gramu negativnih bacilov, odpornih proti karbapenemom, pri skupini starostnikov in preostali populaciji. Prav tako smo primerjali število in deleže posameznih bakterijskih izolatov pri

obeh skupinah. Za oceno tveganja za bakteriemijo z *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* in *Streptococcus pneumoniae* pa smo določili tudi razmerje obetov (angl. *odds ratio*, OR) ob 95 % intervalu zaupanja (angl. *confidence interval*, CI) in vrednosti p.

REZULTATI

V obdobju 1. 4. 2014–30. 4. 2017 je bila preiskava hemokulture naročena pri 13.672 bolnikih, za katere je bilo poslanih 45.635 hemokulturnih stekleničk. V enakem obdobju je bilo pri 1.923 (14,1 %) bolnikov pozitivnih 4.997 (10,9 %) hemokulturnih stekleničk. Na dan sprejema vzorca v laboratorij je bilo 5.574 bolnikov starih 65 let ali več, kar predstavlja 40,8 %. Deleži bolnikov, starejših od 65 let, po letih so prikazani v tabeli 1. Delež bolnikov, starejših od 65 let, s pozitivno hemokulturo znaša od 25,3 % (v letu 2014) do 21,9 % (v prvih štirih mesecih leta 2017). Primerljivi deleži bolnikov, mlajših od 65 let, s pozitivno hemokulturo znašajo od 6,7 % (v letu 2014) do 7,6 % (v letu 2017). Delež bolnikov, starejših od 65 let z naročeno preiskavo hemokulture je v analiziranem obdobju narasel iz 35,4 % v letu 2014 na 47,6 % v letu 2017.

V istem obdobju je bila naročena preiskava likvorja na bakterijske povzročitelje (kultivacija) pri 245 bolnikih, 91 bolnikov je bilo na dan sprejema vzorca v laboratorij starih 65 let ali več, kar predstavlja 37,1 %. Delež bolnikov, starejših od 65 let, s pozitivnim rezultatom preiskave je znašal od 12,1 % (v letu 2016) do 21 % (v letu

Tabela 1. Odstotni deleži bolnikov s pozitivno hemokulturo po letih in starostnih skupinah. HK+ – pozitivna hemokultura.

Starost bolnikov/leto	Delež pozitivnih hemokultur (%)			
	2014 (1. 4.–31. 12.)	2015	2016	2017 (1. 1.–30. 4.)
> 65 let	35,4	38,8	44,3	47,6
> 65 let s HK+	25,3	23,8	24,4	21,9
< 65 let s HK+	6,7	7,4	7,2	7,6

2014). Primerljivi deleži bolnikov, mlajših od 65 let, s pozitivnim rezultatom kultivacije so znašali od 8,3 % (v letu 2017) do 23,2 % (v letu 2014). Rezultati so prikazani v tabeli 2.

V tabeli 3 prikazujemo strukturo bakterijskih izolatov, ki smo jih osamili iz hemokultur pri obeh skupinah bolnikov. Pri starostnikih smo iz hemokultur osamili 1.664 izolatov bakterij, kar predstavlja 69,8 %, pri populaciji, mlajši od 65 let, pa 719 (30,2 %). Pri starostnikih smo najpogosteje osamili *E. coli*, in sicer v 27,6 %, pri

osebah, mlajših od 65 let, pa koagulazno negativne stafilokoke (KNS) v 20,7 %.

Število izolatov iz likvorja pri obeh primerjanih populacijah bolnikov je prikazano v tabeli 4. Deleži zaradi premajhnega vzorca niso prikazani. Pri starostnikih smo najpogosteje osamili *S. pneumoniae* in *Enterococcus* spp. v treh primerih, pri osebah, mlajših od 65 let pa KNS v 17 primerih.

Deleži izolatov po Gramu pozitivnih in po Gramu negativnih povzročiteljev pri obeh primerjanih populacijah so prikazani na sliki 1. Pri starostnikih prevladujejo po

Tabela 2. Odstotni deleži bolnikov, pri katerih smo iz likvorja osamili bakterijske izolate, po letih in starostnih skupinah. PK – pozitivna kultura.

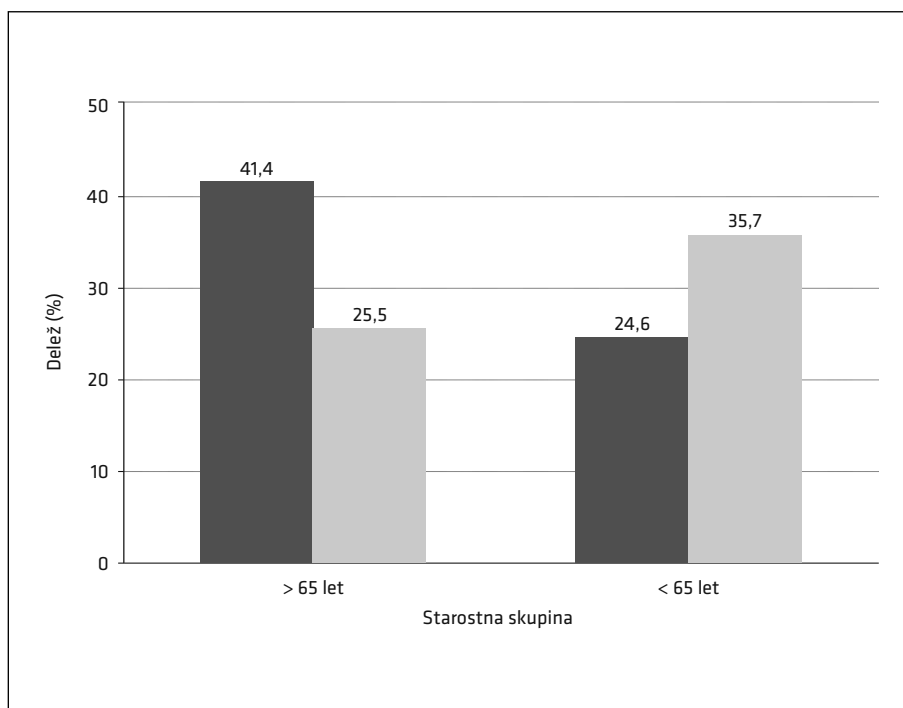
Starost bolnikov/leto	Delež iz likvorja osamljenih bakterijskih izolatov (%)			
	2014 (1. 4.–31. 12.)	2015	2016	2017 (1. 1.–30. 4.)
> 65 let	30,6	29,5	48,5	40,0
> 65 let s PK+	21,0	13,0	12,1	18,7
< 65 let s PK+	23,2	14,5	17,1	8,3

Tabela 3. Odstotni deleži izolatov iz hemokultur in njihovo število pri starostnikih in mlajših od 65 let.

Bakterije	Starejši od 65 let		Mlajši od 65 let	
	delež (%)	število izolatov	delež (%)	število izolatov
<i>Escherichia coli</i>	27,6	460	15,8	114
Koagulazno negativni stafilokoki	17,6	293	20,7	149
<i>Staphylococcus aureus</i>	10,0	166	14,0	101
Ostale enterobakterije	7,0	116	4,2	30
Anaerobi (brez <i>Propionibacterium</i> spp.)	5,1	85	4,9	35
<i>Klebsiella</i> spp.	4,9	82	3,3	24
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4,4	74	9,5	68
<i>Enterococcus</i> spp.	4,1	68	3,1	22
<i>Streptococcus viridans</i>	3,7	62	5,1	37
Streptokoki skupin A, B, C in G	3,0	50	4,0	29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,9	31	1,2	9
<i>Candida</i> spp.	1,6	27	1,2	9
Ostalo	9,0	150	12,8	92
Skupaj	100,0	1.664	100,0	719

Tabela 4. Število izolatov iz likvorja pri starostnikih in mlajših od 65 let.

Bakterije	Število izolatov iz likvorja	
	Starejši od 65 let	Mlajši od 65 let
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	4
<i>Enterococcus</i> spp.	3	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	0
Koagulazno negativni stafilokoki	2	17
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	2
Ostalo	2	2
Skupaj	18	32



Slika 1. Odstotni deleži po Gramu pozitivnih povzročiteljev (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, streptokoki skupin A, B, C in G, *Enterococcus* spp., *Streptococcus viridans*) in po Gramu negativnih povzročiteljev (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, ostale enterobakterije) pri starostnikih in mlajših od 65 let. GN – po Gramu negativni povzročitelji, GP – po Gramu pozitivni povzročitelji.

Gramu negativne bakterije, ki predstavlja 41,4 % delež, pri mlajših od 65 let pa po Gramu pozitivne bakterije, ki predstavlja 35,7 % delež.

Slika 2 prikazuje deleže MRSA ter ESBL pri starostnikih in mlajših od 65 let. Pri starostnikih je delež MRSA večji kot pri mlajših od 65 let (12,6 % proti 7,9 %), dočim je razlika v deležih ESBL precej manjša (11,7 % proti 10,1 %).

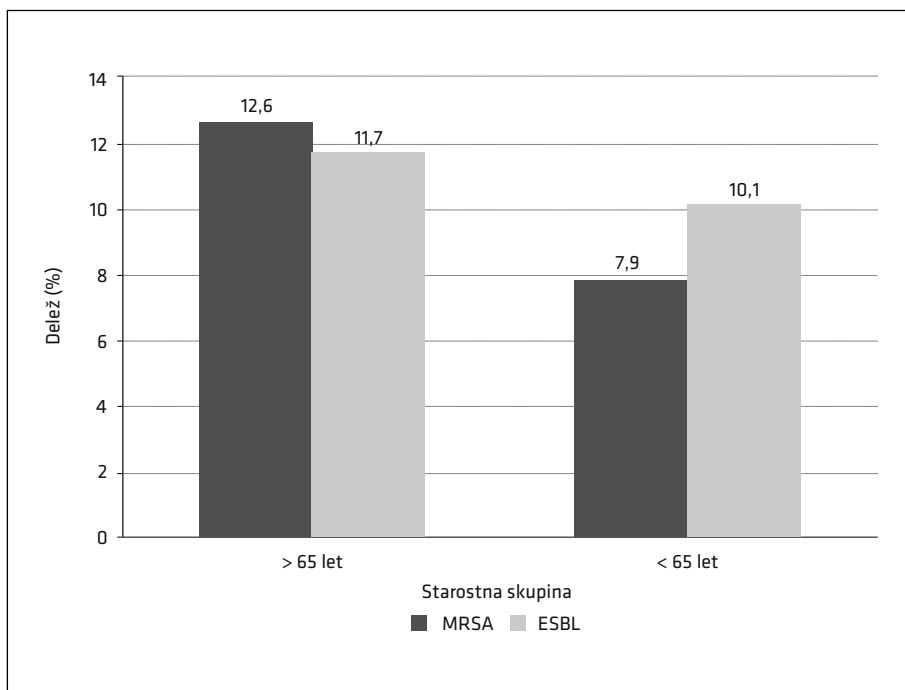
V omenjenem časovnem obdobju smo iz hemokultur osamili 94 sevov enterobakterij z ESBL, in sicer 77 pri starostnikih, 17 pri mlajših od 65 let ter 29 sevov MRSA – 21 pri starostnikih in osem pri mlajših od 65 let. Na sliki 3 in sliki 4 so prikazani deleži ESBL pri *E. coli*, *K. pneumoniae* in ostalih enterobakterijah. Pri starostnikih je delež *E. coli* ESBL precej večji kot pri mlajših od 65 let (80,5 % proti 64,7 %).

Pri starostnikih smo osamili šest sevov bakterij, odpornih proti karbapenemom, kar predstavlja 0,4 % vseh izolatov, pri bolnikih, mlajših od 65 let, pa dva izolata, kar predstavlja 0,3 % vseh izolatov.

Razmerja oboj (starostniki proti mlajšim od 65 let) za bakteriemijo, povzročeno z *E. coli*, *S. aureus* in *S. pneumoniae*, znašajo: OR = 6,30 (95 % CI = 5,11; 7,75), OR = 2,43 (95 % CI = 1,89; 3,12) in OR = 1,59 (95 % CI = 1,14; 2,21), vrednosti p pa: p < 0,0001, p < 0,0001 in p = 0,0061.

RAZPRAVA

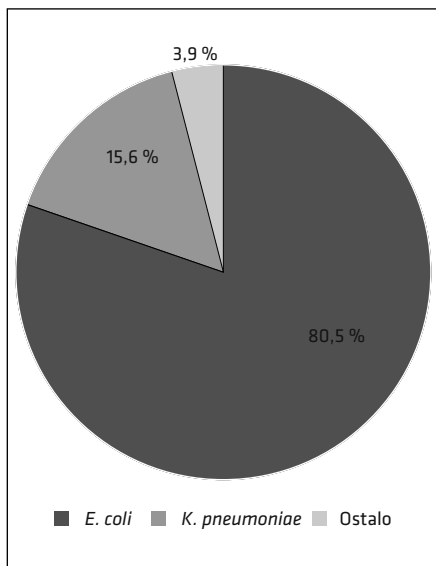
Raziskav o invazivnih okužbah pri starostnikih je relativno malo z ozirom na to, da se njihov delež v populacijah razvitih držav naglo večja. Med obema primerjanima populacijama so bile nekatere razlike pričakovane. Invazivne okužbe so pri starostnikih



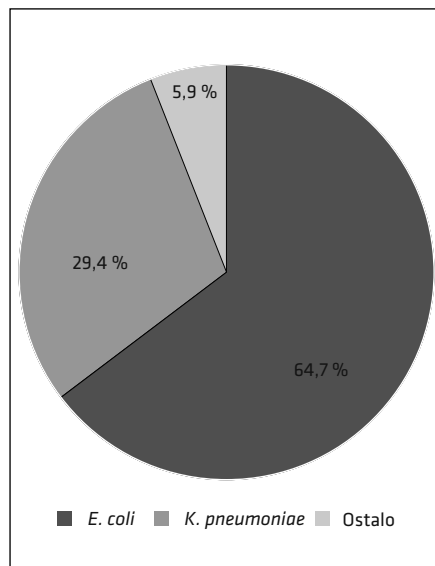
Slika 2. Odstotni deleži proti meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* in bakterij, ki izločajo laktamaze β z razširjenim spektrom delovanja, pri starostnikih in mlajših od 65 let. MRSA – proti meticilinu odporen *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin resistant Staphylococcus aureus*), ESBL – laktamaze β z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended spectrum beta lactamases*).

precej pogostejše kot pri populaciji, mlajši od 65 let, saj delež izolatov osamljenih iz hemokultur starostnikov predstavlja kar 69,8 % vseh izolatov. Omenjeni delež je primerljiv s podatki iz druge raziskave (2). Delež bolnikov, starejših od 65 let, z naročeno preiskavo hemokulture je v analiziranem obdobju progresivno zrasel iz 35,4 % na 47,6 %. Porast števila vzorcev pri starostnikih je do neke mere pričakovan, vendar razlike večje od 12 % ne moremo pripisati samo staranju populacije v opazovanem (relativno kratkem) obdobju. Iz analize podatkov je razvidno, da pri starostnikih prevladujejo invazivne okužbe s po Gramu negativnimi bakterijami, pri populaciji, mlajši od 65 let, pa s po Gramu pozitivnimi bakterijami. Razlika gre v glavnem na račun večjega deleža enterobakterij (zlasti *E. coli*) pri starostnikih in večjih deležev *S. aureus* in *S. pneumoniae* pri mlajših od 65 let. Večji delež *E. coli* in ostalih enterobakterij pri starostnikih je lahko posledica po-

gostejših okužb sečil, ob katerih pride do bakteriemije. Starostniki imajo pogosto pridružene bolezni in stanja, ki predstavljajo dejavnik tveganja za okužbo sečil, kot so sladkorna bolezen, posegi na sečilih in trajni ali začasni urinski katetri. Porast bakteriemije, ki je posledica okužbe sečil, s starostjo so dokazali tudi v drugi raziskavi, v kateri so starostnike razdelili na dve starostni skupini (65–79 let in starejše od 79 let) in jih primerjali s populacijo odraslih (18–64 let) (5). Delež bakteriemije, ki je posledica okužbe sečil, je pri odraslih, mlajših od 65 let, znašal 28 %, pri skupini starostnikov 65–79 let 43 %, pri starejših od 79 let pa 44 %. V tej raziskavi so dokazali tudi porast deleža *E. coli*, ki je pri skupini odraslih, mlajših od 65 let, znašal 32 %, pri skupini starostnikov 65–79 let 44 %, pri skupini, starejši od 79 let, pa kar 51 %. Če primerjamo deleže *E. coli* iz omenjene raziskave z deleži, ki smo jih izračunali z našo raziskavo, so slednji precej nižji, kar nakazuje pomembno razliko



Slika 3. Odstotni deleži enterobakterij, ki izločajo laktamaze β z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended spectrum beta lactamases*, ESBL), iz hemokultur pri starostnikih. *E. coli* – *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* – *Klebsiella pneumoniae*.



Slika 4. Odstotni deleži enterobakterij, ki izločajo laktamaze β z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended spectrum beta lactamases*, ESBL), iz hemokultur pri mlajših od 65 let. *E. coli* – *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* – *Klebsiella pneumoniae*.

med deležem bakteriemije, povzročene z *E. coli*, med primerjanima skupinama iz dveh različnih držav. Ob tem se zastavlja vprašanje, ali obstajajo pomembne razlike med starostniki različnih regij znotraj Slovenije. Razlike v deležih povzročiteljev bakteriemije in klinično sliko med skupinama starostnikov (65–84 let in več kot 84 let) so bile opisane tudi v drugi raziskavi (6). Glede na razlike, opisane med različnimi starostnimi skupinami starostnikov, se zdi delitev na dve starostni skupini smiselna (5, 6). Primerjava med različnimi skupinami starostnikov ostaja izziv za nadaljnje raziskave. Pogostejše okužbe s po Gramu negativnimi bakterijami pri starostnikih so potrdili tudi Solis-Hernandez in sodelavci (7). Nekoliko preseneča razlika v deležu *S. pneumoniae* iz hemokultur, ki je višji pri bolnikih, mlajših od 65 let (9,5 % v primerjavi z 4,4 %). Tudi če iz populacije mlajših od 65 let izvzamemo populacijo otrok, mlajših od 18 let, se razlika v deležih bistveno ne zmanjša (8,2 % v primerjavi z 4,4 %). Če pa primerjamo OR, le-to znaša 1,59 (95 % CI = 1,14; 2,21; $p = 0,0061$). Če populaciji, mlajši od 65 let, odštejemo otroke do 18. leta starosti, pa je OR še nekoliko višji 1,86 (95 % CI = 1,32; 2,63; $p = 0,0004$). Kar pomeni, da je tveganje za bakteriemijo povzročeno s *S. pneumoniae* pričakovano višje pri bolnikih, starejših od 65 let, razlika pa je statistično pomembna ($p < 0,05$). Starostniki imajo številne kronične bolezni, ki povečujejo tveganje za pljučnico. Poleg tega pri njih pogosteje pride do sekundarne bakterijske pljučnice po predhodni virusni okužbi dihal, zato je pri tej skupini tveganje za bakteriemijo, povzročeno s *S. pneumoniae*, pričakovano večje, kar smo potrdili tudi v naši analizi podatkov. Starostniki imajo tudi višje tveganje za invazivne okužbe, povzročene z *E. coli* (OR = 6,30; 95 % CI = 5,11; 7,75; $p < 0,0001$) in *S. aureus* (OR = 2,43; 95 % CI = 1,89; 3,12; $p < 0,0001$). Pri skupini starostnikov smo pričakovali višje deleže večkratno odpornih bakterij kot pri mlajši po-

populaciji zaradi pogostejših hospitalizacij, bivanja v domovih za starostnike ipd. (7). Omenjeno hipotezo smo potrdili le pri MRSA, kjer znaša delež izolatov pri skupini starostnikov 12,6 %, pri mlajših od 65 let pa le 7,9 %. Pri ESBL pozitivnih izolatih enterobakterij pa je razlika med deležema precej manjša (11,7 % v primerjavi z 10,1 %). Pri starostnikih smo osamili tudi nekoliko več proti karbapenemom odpornih izolatov – šest (0,4 % vseh izolatov) proti dvema (0,3 % vseh izolatov), vendar bi zaradi nizke prevalence za potrditev hipoteze potrebovali večji vzorec. Večina ESBL pozitivnih izolatov pripada *E. coli*, katere delež se v zadnjih letih povečuje, saj prihaja do vnosa izolatov iz domačega v bolnišnično okolje. Delež *E. coli* ESBL je precej večji pri skupini starostnikov (80,5 % v primerjavi z 64,7 %). Delež *K. pneumoniae* ESBL pa je večji pri populaciji, mlajši od 65 let (29,4 % v primerjavi z 15,6 %). Glede na to, da se *K. pneumoniae* ESBL precej pogosteje pojavlja v bolnišničnem okolju, smo pričakovali večji delež ESBL pozitivnih izolatov pri starostnikih. Večji delež *E. coli* ESBL pri starostnikih je najverjetneje posledica pogostejših okužb sečil, ki ob že omenjenih dejavnikih tveganja privedejo do bakteriemije.

Pri analizi vzorcev likvorja nizko število izolatov zelo otežuje analizo. Pri populaciji, mlajši od 65 let, smo opazili občutno večji delež KNS. Večji del omenjene razlike gre na račun izolatov iz leta 2014, ko smo osamili kar 12 od skupno 17 izolatov KNS pri bolnikih, mlajših od 65 let (od tega osem pri otrocih, mlajših od sedem let), in lahko pomeni težave pri tehniki odvzema vzorcev. Če iz analize izvzamemo izolate KNS, se nakazuje razlika v deležih *S. pneumoniae* in *S. agalactiae*, ki sta večja pri populaciji, mlajši od 65 let, (26,7 % v primerjavi z 18,8 % oz. 13,3 % v primerjavi z 0 %) ter deležih *P. aeruginosa* in *A. baumannii*, ki sta večja pri populaciji starostnikov (12,5 % v primerjavi z 6,7 % oz. 12,5 % v primerjavi z 0 %). Za potrditev morebitnih razlik med populacijama

bi bilo potrebno pregledati precej večje število vzorcev, kar ostaja izziv za prihodnost.

ZAKLJUČEK

Starostniki so skupina, ki se od ostale populacije razlikuje po socialni, ekonomski in epidemiološki plati (1). Bakteriemija je pri starostnikih precej pogostejša kot pri ostali populaciji in je pogosteje povzročena s po Gramu negativnimi bakterijami. Starostniki imajo večje tveganje za bakteriemijo, povzročeno z *E. coli*, *S. aureus* in *S. pneumoniae*. Poznavanje epidemiološke situacije pri populaciji starostnikov in odpornosti bakterijskih izolatov, ki povzročajo invazivne okužbe, je zelo pomembno in lahko vpliva na izbiro empirične terapije. Starostniki imajo pogosto atipičen potek sistemskih okužb,

večje tveganje za odpoved organov in tudi slabšo prognozo, poleg tega pa so v kliničnih raziskavah verjetno preslabo zastopani (2, 8). Spremljanje odpornosti izolatov, ki povzročajo invazivne okužbe, in projekti zbiranja teh podatkov, kot so European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS), Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) ter klinične raziskave invazivnih okužb pri starostnikih, so zato ključnega pomena. Učinkovite ukrepe prepoznavanja, zdravljenja in preprečevanja pa lahko razvijemo le z interdisciplinarnim pristopom in tvornim sodelovanjem strokovnjakov z več področij.

LITERATURA

1. Gabrijelčič Blenkuš M, Stanojević Jerković O, Đukić B, et al. Prehrana in telesna dejavnost za zdravje pri starejših – pregled stanja. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2010.
2. Yahav D, Eliakim-Raz N, Leibovici L, et al. Bloodstream infections in older patients. *Virulence*. 2016; 7 (3): 341–52.
3. Inoue S, Suzuki K, Komori Y, et al. Persistent inflammation and T cell exhaustion in severe sepsis in the elderly. *Crit Care*. 2014; 18 (3): 1–13.
4. Vertot N. Starejše prebivalstvo v Sloveniji. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije; 2010.
5. Munoz-Garnito G, Calbo-Sebastian E, Riera-Garcia M, et al. Bloodstream infection in the up to 80 year-old patients. *Rev Clin Esp*. 2012; 212 (6): 273–80.
6. Lee CC, Chen SY, Chang IJ, et al. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. *Medicine*. 2007; 86 (3): 138–44.
7. Solis-Hernandez PS, Vidales-Reyes M, Garza-Gonzalez E, et al. Hospital-acquired infections in elderly versus younger patients in an acute care hospital. *Int J Infect*. 2016; 3 (1): 1–5.
8. Huang MY, Chang WH, Hsu CY, et al. Bloodstream infections in the elderly: effects of nursing homes on antimicrobial-resistant bacteria. *Int J Gerontol*. 2012; 6 (2): 93–100.

Jerneja Videčnik Zorman¹

Pljučnice pri starostniku

Pneumonia in the Elderly

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pljučnica, starostnik, nevarnostni dejavniki, obravnava, zdravljenje, preprečevanje

Pljučnice predstavljajo pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti pri starostnikih. Pojavnost z napredovalo starostjo narašča, predvsem zaradi anatomskih in funkcionalnih sprememb v organizmu ter pridruženih kroničnih bolezni in zdravljenja, ki ga zahtevajo. Klinični znaki bolezni so pogosto neznačilni ali celo odsotni, kar lahko vodi v zamudo pri pričetku zdravljenja in slabši izhod bolezni. Pri obravnavi in zdravljenju starostnika s pljučnico upoštevamo priporočila, ki veljajo tudi za skupino mlajših odraslih. Pri starejših od 64 let se svetuje cepljenje proti pnevmokoku in virusu gripe.

ABSTRACT

KEY WORDS: pneumonia, elderly, risk factors, management, treatment, prevention

Pneumonia represents a major cause of morbidity and mortality among the elderly. The incidence increases with advanced age, mainly because of physiologic and anatomic changes that occur with ageing and associated comorbid conditions. Clinical presentation of pneumonia in the elderly is often subtle, lacking the typical symptoms, which can delay the diagnosis and proper treatment. Current clinical guidelines for treatment of pneumonia in adults are also applicable to elderly patients. Pneumococcal and influenza vaccination is advised for patients older than 64 years.

¹ Asist. dr. Jerneja Videčnik Zorman, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; jerneja.videcnikzorman@kclj.si

UVOD

Delež starostnikov, oseb starih 65 let in več, v svetovni populaciji naglo narašča. Po podatkih statističnega urada Republike Slovenije je bilo konec leta 2015 v Sloveniji 18,4 % oseb starih 65 let in več, tistih, starih 80 let in več, pa 5 %. Predvidevajo, da bo leta 2060 delež starejših od 65 let znašal kar 31,2 %, delež oseb, starih 80 let in več, pa 12,7 % (1).

Pljučnica predstavlja pri starostnikih pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti. Pojavnost s starostjo narašča. Pri osebah, starih nad 64 let, znaša 8,4 primera na 1.000 prebivalcev, pri osebah, starih 90 let in več, pa je kar šestkrat višja (2, 3). Ocenjujejo, da naj bi kar ena izmed 20 oseb, starejših od 84 let, vsako leto zbolela z eno epizodo pljučnice (3). Smrtnost ostaja visoka, ocenjena je na 10–25 %, in je v skupini zelo starih oseb (starih 90 let in več) dvakrat višja kot pri skupini mlajših starostnikov (starih med 65 in 69 let) (2).

VPIV STAROSTI NA POJAVNOST PLJUČNICE IN NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

S staranjem v organizmu pride do številnih fizioloških in anatomskih sprememb, ki vodijo v večjo pojavnost okužb, tudi okužb spodnjih dihal. Zmanjša se elastičnost pljučnega tkiva, podajnost prsne stene in zmogljivost dihalnih mišic. Dihalno delo se dodatno poveča zaradi postopnega povečevanja alveolov in s tem povečanja rezidualnega pljučnega volumna. Posledica je tudi zmanjšan refleks kašlja, ki poleg slabšega žrelnega refleksa povzroči manjšo učinkovitost mukociliarnega aparata dihalnega epitela pri čiščenju izločkov dihal (4).

Pri velikem deležu starostnikov so usta in ustni del žrela pogosto poseljeni z respiratornimi patogeni, kar je najverjetneje posledica zmanjšanega izločanja sline, težav s požiranjem, bolezni obzobnih tkiv in pogosto slabše ustne higiene (5–7). Tihe aspiracije želodčne vsebine ali izločkov iz

ustnega dela žrela, ki so najverjetneje posledica slabše izražene žrelnega refleksa in refleksa kašlja, predstavljajo pomemben nevarnostni dejavnik za pojav pljučnice. Motnje požiranja zaradi nevroloških obolenj ali zdravljenja z zdravili dodatno oslabijo naravne obrambne mehanizme in tudi povečajo nevarnost za pojavnost pljučnic (8).

Dokazali so, da prisotnost želodčne sonde za hranjenje poveča poseljenost ustne votline in ustnega dela žrela s patogenimi mikroorganizmi in predstavlja nevarnostni dejavnik za pojavnost okužbe spodnjih dihal (9). Leibovitz in sodelavci so v svoji raziskavi ugotovili poseljenost ustne votline in ustnega dela žrela z respiratornimi patogeni pri kar 81 % bolnikov z vstavljeno nosno-želodčno sondo, 51 % s perkutano gastrostomo in le pri 17,5 % starostnikov v kontrolni skupini (10). Zmanjšana kislost želodčnega soka, ki je lahko fiziološko pogojena zaradi staranja organizma ali pa posledica zdravljenja z zdravili, omogoča množenje patogenov v želodcu in skupaj z aspiracijo poveča nevarnost za pojavnost pljučnice (11).

S starostjo pride do sprememb v delovanju imunskega sistema, predvsem slabšega delovanja limfocitov T, slabše pa je tudi delovanje limfocitov B, naravnih celic ubijalk, makrofagov in nevtrofilcev (12).

Dokazano je, da staranje in podhranjenost sinergistično vplivata na zmanjšanje imunosti. V razvitem svetu se s problemom podhranjenosti srečujemo pretežno pri starostnikih. Običajno gre za pomanjkanje proteinov, vitaminov in elementov v sledovih in ne za kalorično podhranjenost. Zavedati se moramo, da je podhranjenost popravljiv vzrok oslabiljene imunske obrambe organizma (13).

Velik delež starostnikov ima pridružene kronične bolezni, ki lahko vplivajo na večjo pojavnost okužb spodnjih dihal. Sass poroča, da ima kar 24 % starostnikov, starih med 70 in 85 let, pet ali več pridruženih kroničnih bolezni (14). Največjo pojavnost pljučnic

opazujejo pri bolnikih s kronično boleznijo srca, pljuč ali ledvic, pa tudi s sladkorno boleznijo (15, 16). Jackson in sodelavci so v svoji raziskavi prikazali, da so neodvisni nevarnostni dejavniki za pojav pljučnice pri starostniku nekatere kronične bolezni (kronična obstruktivna pljučna bolezen in astma, srčno popuščanje in druga srčno-žilna obolenja, kronična ledvična bolezen), izguba telesne teže za več kot 10 % in slabo izhodiščno funkcijsko stanje (15). Pogostejšo pojavnost pljučnic so opazovali tudi pri starostnikih, ki so prejeli zdravila za zmanjševanje delovanja imunskega sistema, kadilcih, bolnikih z motnjami požiranja in starostnikih, ki so imeli pogostejše stik z majhnimi otroki. Pomemben vpliv pripisujejo tudi uporabi nekaterih zdravil, predvsem pomirjeval in zdravil za zmanjšanje izločanja želodčne kisline (15, 16).

KLINIČNA SLIKA

V primerjavi z mlajšimi odraslimi je klinična slika bolezni pri starostnikih pogostejše neznačilna. Najznačilnejši simptomi kašlja, težkega dihanja in vročine so prisotni le pri približno 30 % starejših s pljučnico. Na okužbo nas lahko opozorijo zgolj sprememba v stanju zavesti in upad funkcijskih zmožnosti ter poslabšanje osnovne kronične bolezni (17). Spremembo stanja zavesti in odsotnost vročine so pogostejše opazovali pri starejših starostnikih (starih 80 let in več), pri katerih so bili značilni znaki okužbe spodnjih dihal še redkeje prisotni (18). Najverjetneje je odsotnost vročine in zvišanega števila levkocitov posledica zmanjšane proizvodnje interleukina-6, kar je opaziti pri starostnikih (19). Pospeseno dihanje pa pri starostnikih ostaja občutljiv pokazatelj okužbe spodnjih dihal (20).

DIAGNOSTIKA

Ravno zaradi odsotnosti značilnih znakov in simptomov bolezni diagnozo pljučnice pri starostniku neredko postavimo s težavo in s tem zamudimo dragocen čas za zdrav-

ljenje. Na pljučnico posumimo pri starostnikih z vročino ali brez nje, lahko samo z nenadno spremembo stanja zavesti ali upadom funkcijskih sposobnosti, tudi če so znaki za okužbo spodnjih dihal (kašelj, prisotnost gnojnega izmečka, težko dihanje, poki v avskultatornem izvidu pljuč) odsotni (20). Diagnostično je rentgensko slikanje pljuč, vendar pa kar v 30 % primerov z RTG ne moremo zagotovo potrditi, da gre za vnetni infiltrat (21). Slikanje s CT in UZ pregled imata večjo občutljivost in natančnost, vendar se v rutinski diagnostiki ne uporabljata (22, 23). Osnovni laboratorijski pregled naj obsega kompletno krvno sliko, določanje vrednosti C-reaktivne beljakovine in dušičnih retentov, po potrebi tudi plinsko analizo arterijske krvi. Pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico, odvezamo še dva para hemokultur, preiskavo izmečka ali aspirata spodnjih dihal (za barvanje po Gramu in kulturo) ter odvzem urina za dokaz pnevmokoknega antigena ali antigena bakterije *Legionella pneumophila*. Posebej pri najšibkejših starostnikih je izmeček iz spodnjih dihal pogosto težko pridobiti.

POVZROČITELJI

Pri starejših bolnikih povzročitelja težje dokažemo. V raziskavi so Cillonizove in sodelavci v starostni skupini 65–74 let povzročitelja dokazali pri 43,7 % bolnikov in le pri 31,4 % bolnikov, starih 85 let in več (24). Najpogostejši povzročitelj pljučnic domačega okolja pri starostnikih je *Streptococcus pneumoniae* (25–50 % in kar v dveh tretjinah primerov bakteriemičnih pljučnic), po pogostnosti sledijo *Haemophilus influenzae*, enterobakterije in *Staphylococcus aureus*. Med virusnimi povzročitelji pljučnic pri starostnikih je na prvem mestu virus gripe tipa A (1,5–26 % sprejemov zaradi pljučnice), virusi parainfluence (1,3 %) in respiratorni sincicijski virus (3,6 %) (18, 25).

Medtem ko *Mycoplasma pneumoniae* pri starostnikih le redko povzroča pljučnico, so okužbo z bakterijo *Chlamydia pneumoniae*

dokazali pri 6,5 % starostnikov, sprejetih v bolnišnico zaradi pljučnice (26). Okužba s slednjim povzročiteljem se lahko širi znotraj skupnosti oskrbovancev domov za kronično nego, smrtnost pa po nekaterih podatkih lahko doseže 35 % (27).

Pri bolnikih z aspiracijsko pljučnico so najpogosteje osamljeni povzročitelji po Gramu negativne bakterije (79 %), po Gramu pozitivni koki (21 %), sledijo anaerobi (28).

ZDRAVLJENJE

Bolnikov, starih 65 let in več, ne obravnavamo nič drugače kot mlajše odrasle. Prognoistična modela za obravnavo resnosti bolezni, ki ju najpogosteje uporabljamo za oceno bolnikov s pljučnico (Pneumonia Severity Index in kriterij CURB-65) sicer upoštevata tudi starost, vendar sta oba modela narejena na heterogeni populaciji odraslih in nista posebej preučena na populaciji starostnikov (tabela 1).

Izkustveno protimikrobno zdravljenje naj upošteva pričakovane povzročitelje in lokalno občutljivost bakterij za antibiotike. Pri izbiri antibiotika upoštevamo še druge dejavnike, ki bi lahko vplivali na prisotnost manj pogostih povzročiteljev (29):

- pridružene kronične bolezni,
- ali je okužba pridobljena v domačem ali bolnišničnem okolju,
- znana kolonizacija z odpornimi bakterijami,
- predhodne epizode okužb in
- stik z obolelim.

Po dokazu povzročitelja antibiotično zdravljenje ustrezno prilagodimo. Večina trenutno veljavnih priporočil za zdravljenje odraslih bolnikov s pljučnico ni posebej izdelanih za populacijo starostnikov (29–31). Več raziskav je potrdilo, da upoštevanje veljavnih priporočil za zdravljenje bolnikov s pljučnico vodi v krajšo hospitalizacijo, manjšo umrljivost in krajše trajanje antibiotičnega zdravljenja (32).

Zaradi visokega deleža odpornosti pnevmokoka proti makrolidom (23%) jih ne uporabljamo kot monoterapijo za izkustveno zdravljenje pljučnice. Občutljivost za amoksisicilin ostaja visoka (94 %) (33).

Zaradi fizioloških sprememb organizma, do katerih pride v starosti, je spremenjena tudi farmakokinetika in farmakodinamika zdravil. Nekateri stranski učinki zdravil se

Tabela 1. Priporočeno izkustveno antibiotično zdravljenje doma pridobljene pljučnice (37).

Bolezen	Antibiotik
Pljučnica s pridruženimi boleznimi (ambulantno zdravljenje)	1 ^a amoksisicilin s klavulansko kislino 2 ^b cefuroksim/moksifloksacin/levofloksacin
Zmerno težka pljučnica (bolnišnično zdravljenje)	1 ^a amoksisicilin s klavulansko kislino ± azitromicin/klaritromicin 2 ^b moksifloksacin/levofloksacin/ertapenem/cefuroksim
Huda pljučnica (bolnišnično zdravljenje)	1 ^a cefotaksim/ceftriakson/amoksisicilin s klavulansko kislino + azitromicin/moksifloksacin/levofloksacin 2 ^b klindamicin ^c + levofloksacin
Pljučnica v negovalni ustanovi	1 ^d amoksisicilin s klavulansko kislino /moksifloksacin/levofloksacin/ertapenem/ceftriakson
Aspiracijska pljučnica	1 ^a amoksisicilin s klavulansko kislino 2 ^b moksifloksacin/ertapenem

^a antibiotik prve izbire

^b antibiotik druge izbire

^c ob preobčutljivosti na betalaktamske antibiotike

^d izbira odvisna od epidemioloških razmer, morebitne koloniziranosti

pogosteje pojavljajo ali pa so bolj izraženi pri tej starostni skupini, upoštevati pa moramo tudi možna součinkovanja z zdravili, ki jih starostnik prejema zaradi svojih osnovnih bolezni.

Priporočilom sledimo tudi glede trajanja protimikrobnega zdravljenja pri starostnikih. Pri tem upoštevamo tudi klinični odziv na zdravljenje. Zdravljenje naj bi nadaljevali še vsaj 72 ur po tem, ko je bolnik brez vročine in izpolnjuje kriterije za klinično stabilnost bolezni (srčni utrip 100/min ali manj, število vdihov pod 24/min, sistolni krvni tlak nad 90 mmHg).

Do ponovitve bolezni pogosto pride ravno pri starostnikih (v 5–29 %). V raziskavi El Solha in sodelavcev, v katero so vključili starostnike, ki se jim je pljučnica ponovila, so se kot neodvisni nevarnostni dejavniki za ponovitev bolezni izkazali (34):

- motnje požiranja,
- kajenje,
- uporaba pomirjeval in
- slabo izhodiščno funkcijsko stanje bolnika.

Cepljenje proti pnevmokoku pa je predstavljalo zaščitni dejavnik (34).

Pljučnica je tretja najpogostejša odpustna diagnoza pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so sprejeti v bolnišnico. Kar 63 % epizod pljučnic pri oskrbovancih domov za kronično nego v ZDA je zdravljenih v domovih (35). V raziskavah je bila umrljivost primerljiva med skupino bolnikov zdravljenih v domovih za kronično nego in tistih, sprejetih v bolnišnično zdravljenje, razen pri skupini bolnikov s hudo pljučnico (36). Pri oskrbovancih domov za kronično nego, posebej pri starostnikih s slabim izhodiščnim funkcijskim stanjem, bi bilo primerno zdravljenje izvajati v domovih, v bolnišnico pa napotiti le nestabilne bolnike s hudo obliko bolezni, pri tem pa upoštevati tudi vnaprej izraženo voljo in želje bolnika ter njegovih svojcev. Velikokrat pa v domovih za kronično nego primanjkuje primerno usposobljenega osebja.

PREPREČEVANJE

Cepljenje proti pnevmokoku in gripi ostaja eden od pomembnih dejavnikov za preprečevanje pojava pljučnice pri starostnikih, kljub slabši odzivnosti starostnikov na cepiva, in ostaja priporočeno v večini držav (37).

V raziskavah sicer niso uspeli dokazati, da bi cepljenje proti pnevmokoku zmanjšalo pojavnost pljučnice ali 30-dnevne umrljivosti zaradi pljučnice, je pa za 41 % zmanjšalo nevarnost za ponovitev bolezni in pomembno zmanjšalo pojavnost pnevmokokne bakteriemije (38, 39).

Pozitivni učinki cepljenja proti gripi so pri starostnikih bolje dokazani. Cepljenje proti gripi pomembno zmanjša nevarnost za potrebo po hospitalizaciji ali smrt zaradi pljučnice (40).

Pojav pljučnice pri starostniku je pogosto povezan z aspiracijo vsebine iz zgornjih dihal ali želodca. Nepokretni bolniki naj ležijo z dvignjenim vzglavjem, da se zmanjša možnost za aspiracijo. Z dobro ustno higieno lahko zmanjšamo bakterijsko breme v ustnem delu žrela in posledično pojavnost pljučnic. Najverjetneje zmanjšana kislost želodca omogoča razrast bakterij, ki bi bile sicer uničene v kislem okolju želodca. V raziskavi so Myles in sodelavci dokazali, da je uporaba zaviralcev protonske črpalke za 55 % povečala nevarnost za pojavnost pljučnice (41). Torej tovrstna zdravila uporabljamo le, kadar je to zares potrebno.

Poleg navedenih ukrepov pri starostniku poskrbimo še za pravilno in kvalitetno prehrano ter dovolj gibanja, če je to mogoče.

ZAKLJUČEK

Ker se delež starostnikov v svetovni populaciji hitro večja, je v prihodnjih letih pričakovati povečanje števila starostnikov z okužbami, tudi s pljučnico. Okužbe pri starostnikih imajo pogosto težji potek in slabši končni izid zdravljenja ter so pogosto vzrok upadu funkcijskega stanja, kar podaljšuje ležalno dobo v bolnišnici ali pa zahteva

nastanitev v negovalni ustanovi. Že sedaj potrebe pogosto presegaajo posteljne zmogljivosti na ustreznih bolnišničnih oddelkih ali v negovalnih ustanovah.

LITERATURA

1. Statistični urad Republike Slovenije. Prebivalstvo RS po starosti in spolu [internet]. Ljubljana: SURS [citirano 2017 Jul 19]. Dosegljivo na: <http://www.stat.si/StatWeb/News/Index/5868>
2. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, et al. Hospitalized community acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (6): 766–72.
3. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 (11): 1642–50.
4. Chong CP, Street PR. Pneumonia in the elderly: a review of the epidemiology, pathogenesis, microbiology and clinical features. *South Med J.* 2008; 101 (11): 1141–5.
5. Palmer LB, Albulak K, Fields S, et al. Oral clearance and pathogenic oropharyngeal colonization in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164 (3): 464–8.
6. Imsand M, Janssens JP, Auckenthaler R, et al. Bronchopneumonia and oral health in hospitalized older patients. A pilot study. *Gerodontology.* 2002; 19 (2): 66–72.
7. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, et al. Colonization of dental plaques: a reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. *Chest.* 2004; 126 (5): 1575–82.
8. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest.* 2003; 124 (1): 328–36.
9. Rothan-Tondeur M, Meaume S, Girard L, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in a geriatric hospital: a control-case one-center study. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51 (7): 997–1001.
10. Leibovitz A, Dan M, Zinger J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and the oropharyngeal ecosystem of tube-fed patients. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9 (8): 956–9.
11. van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, et al. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *J Am Med Dir Assoc.* 2011; 12 (5): 344–54.
12. Renshaw M, Rockwell J, Engelman C, et al. Cutting edge: impaired toll-like receptor expression and function in aging. *J Immunol.* 2002; 169 (9): 4697–701.
13. Morley JE. Undernutrition in older adults. *Fam Pract.* 2012; 29 Suppl 1: i89–i93.
14. Sass AC, Wurm S, Scheidt-Nave C. [Health and old age: taking stock from the perspective of health reporting]. *Bundesgesundheitsblatt.* 2010; 53 (5): 404–16.
15. Jackson ML, Nelson JC, Jackson LA. Risk factors for community-acquired pneumonia in immunocompetent seniors. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57 (5): 882–8.
16. Loeb M, Neupane B, Walter SD, et al. Environmental risk factors for community-acquired pneumonia hospitalization in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57 (6): 1036–40.
17. Metlay JP, Schulz R, Li YH, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 1997; 157 (13): 1453–9.
18. Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82 (3): 159–69.
19. Kelly E, MacRedmond RE, Cullen G, et al. Community-acquired pneumonia in older patients: does age influence systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia? *Respirology.* 2009; 14 (2): 210–6.
20. Kaplan V, Angus DC. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Crit Care Clin.* 2003; 19 (4): 729–48.
21. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, et al. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med.* 2004; 117 (5): 305–11.
22. Haga T, Fukuoka M, Morita M, et al. Computed tomography for the diagnosis and evaluation of the severity of community-acquired pneumonia in the elderly. *Intern Med.* 2016; 55 (5): 437–41.

23. Ticinesi A, Lauretani F, Nouvenne A, et al. Lung ultrasound and chest x-ray for detecting pneumonia in an acute geriatric ward. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (27): e4153.
24. Cillóniz C, Polverino E, Ewig S, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2013; 144 (3): 999–1007.
25. Flamaing J, Engelmann I, Joosten E, et al. Viral lower respiratory tract infection in the elderly: a prospective in-hospital study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003; 22 (12): 720–5.
26. Zalacain R, Torres A, Celis R, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J*. 2003; 21 (2): 294–302.
27. Troy CJ, Peeling RW, Ellis AG, et al. Chlamydia pneumoniae as a new source of infectious outbreaks in nursing homes. *JAMA*. 1997; 277 (15): 1214–8.
28. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167 (12): 1650–4.
29. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 Suppl 2: S27–S72.
30. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17 Suppl 6: E1–E59.
31. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.
32. Arnold FW, Lajoie AS, Brock GN, et al. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (16): 1515–24.
33. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2015 [internet]. 1. izd. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila; 2016 [citirano 2017 Jul 19]. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuop>
34. El Solh AA, Brewer T, Okada M, et al. Indicators of recurrent hospitalization for pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52 (12): 2010–5.
35. Muder RR. Pneumonia in residents of long-term care facilities: epidemiology, etiology, management, and prevention. *Am J Med*. 1998; 105 (4): 319–30.
36. Mehr DR, Binder EF, Kruse RL, et al. Predicting mortality in nursing home residents with lower respiratory tract infection: the Missouri LRI Study. *JAMA*. 2001; 286 (19): 2427–36.
37. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Priporočila za cepljenje odraslih [internet]. Ljubljana: NIJZ; c2014 [citirano 2017 Jul 19]. Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/sl/cepljenje-odraslih>
38. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Preventing pneumococcal disease in the elderly: recent advances in vaccines and implications for clinical practice. *Drugs Aging*. 2013; 30 (5): 263–76.
39. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, et al. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J*. 2005; 26 (6): 1086–91.
40. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med*. 2007; 357 (14): 1373–81.
41. Myles PR, Hubbard RB, McKeever TM, et al. Risk of community-acquired pneumonia and the use of statins, ace inhibitors and gastric acid suppressants: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009; 18 (4): 269–75.

Mateja Logar¹, Veronika Križan - Hergouth²

Okužbe sečil pri starostnikih

Urinary Tract Infection in the Elderly

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužba sečil, starostniki, brezsimptomna bakteriurija, zdravljenje

Okužbe sečil so drugi najpogostejši razlog za sprejem v bolnišnico pri starostnikih, takoj za okužbami dihal. Zaradi oslabljenega imunskega odgovora ter številnih drugih sočasnih bolezni in funkcionalnih motenj, ki spremljajo te bolnike, je klinična prepoznavna okužbe sečil težja. Pravočasna prepoznavna in ustrezno ukrepanje pri simptomatski okužbi sta ključna za izid bolezni. Pogosta izkustvena raba antibiotikov je povzročila porast števila okužb z bakterijami, odpornimi proti številnim antibiotikom, zato je pri zdravljenju treba upoštevati lokalno epidemiološko situacijo. Brezsimptomna bakteriurija je v tej starostni skupini pogosta in ne predstavlja tveganja za razvoj simptomatske okužbe, zato zdravljenje z antibiotiki ni na mestu.

ABSTRACT

KEY WORDS: urinary tract infections, elderly, asymptomatic bacteriuria, treatment

Urinary tract infections are the most common infections in the elderly and after respiratory tract infections the second most common reason for hospitalization of these patients. A weak immune response, a number of accompanying comorbidities and functional disturbances make the clinical urinary tract infection diagnosis more difficult. In symptomatic infections, timely recognition and appropriate action are crucial for the outcome of the disease. Frequent empirical use of antibiotics has led to an increase in the number of infections with bacteria resistant to many antibiotics. For a successful treatment, it is therefore necessary to consider the local epidemiological situation. Asymptomatic bacteriuria is common in this age group and does not constitute a risk for the development of symptomatic infection; treatment is therefore not indicated in this case.

¹ Doc. dr. Mateja Logar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; mateja.logar@kclj.si

² Mag. Veronika Križan - Hergouth, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; veronika.krizan-hergouth@mf.uni-lj.si

UVOD

Število oseb v starosti več kot 65 let strmo narašča. V Sloveniji je bilo 1. 1. 2017 po statističnih podatkih 390.426 oseb starejših od 65 let (1). S staranjem prebivalstva se v zdravstvu čedalje pogosteje srečujemo z bolniki, ki imajo številne pridružene bolezni. Postavitev diagnoze, preprečevanje in zdravljenje okužb je pri teh bolnikih zaradi zabrisane klinične slike in slabšega imunskega odgovora oteženo. Incidenca okužb sečil med starostniki je v ZDA med 0,05 za moške med 65. in 74. letom, oz. 0,08 za moške, starejše od 85 let. Pri ženskah je incidenca še nekoliko višja, in sicer 0,07 za postmenopavzalne ženske oz. 0,13 za ženske po 85. letu starosti (2). Okužbe sečil so za okužbami dihal na drugem mestu kot vzrok za sprejem v bolnišnico pri starostnikih (3). Zaradi nekritične rabe antibiotikov se srečujemo s čedalje večjim številom odpornih bakterij, kar otežuje zdravljenje.

DEFINICIJE IN OSNOVNI PODATKI

Okužbe sečil pri starostnikih lahko razdelimo na okužbe brez simptomov in s simptomi.

Brezsimptomna bakteriurija

Brezsimptomna bakteriurija (angl. *asymptomatic bacteriuria*, AB) je prisotnost $\geq 10^5$ bakterijskih kolonij/ml v dveh zaporednih vzorcih seča pri osebi, ki nima simptomov oz. znakov okužbe. Pri mladih osebah je AB redka, pogostost narašča s starostjo, prav tako je prevalenca odvisna še od spola in pridruženih anomalij sečil. Pri mlajših, zdravih ženskah je prevalenca AB med enim in pet odstotki. Pri starostnikih, ki bivajo v domačem okolju, naraste pri ženskah na 10,8–16 % in pri moških na 3,6–19 %. Prevalenca AB je še precej večja pri starostnikih, ki živijo v ustanovah, in je pri ženskah 25–50 % in pri moških 15–40 %. Prisotnost trajnega urinskega katetra ali opornic v sečilih ima za posledico nastanek bakteriurije in v praktično 100 %. Iz seča najpogosteje

osamimo bakterijo *Escherichia coli*. Sevi, ki porastejo iz seča pri AB, imajo manj virulentnih dejavnikov, kot tisti, ki jih osamimo iz seča simptomatskih bolnikov. Po pogostosti sledijo ostale enterobakterije (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Providentia stuartii* idr.). Poleg po Gramu negativnih povzročiteljev najdemo v seču tudi koagulazno negativne stafilokoke in enterokoke. Bolniki, ki imajo v sečilih različne vsadke ali trajne urinske katetre, imajo pogosteje polimikrobne okužbe, v teh primerih je pogosto osamljen tudi *Pseudomonas aeruginosa* (4). Dejavniki tveganja za AB so različni glede na spol in biološko stanje starostnika. Tako so najpogostejši dejavniki tveganja pri starostnicah v domačem okolju pomanjkanje estrogena, genetska predispozicija ali morebitni posegi na sečilih oz. rodilih. Pri moških nad 65. letom je poglavitni vzrok za pogostejše okužbe sečil hipertrofija prostate. Dejavniki tveganja so pri oskrbovancih v domovih za starejše podobni kot pri starostnikih v domačem okolju, vendar imajo tisti v domovih praviloma več pridruženih funkcionalnih motenj, kot so inkontinenca blata in seča, nepomičnost, demenca, Parkinsonova bolezen in druge.

Rezultati kliničnih raziskav niso pokazali koristi antibiotičnega zdravljenja AB. Ugotavljali pa so neželene učinke antibiotičnega zdravljenja in večji odstotek bakterij, odpornih proti številnim antibiotikom (5).

Simptomatska okužba sečil

Simptomatska okužba sečil je opredeljena s prisotnostjo $\geq 10^5$ bakterijskih kolonij/ml seča (pomembna bakteriurija) pri osebi s prisotnimi simptomi in znaki, značilnimi za okužbo sečil. Mejna vrednost signifikantne bakteriurije je v določenih primerih tudi nižja. Večina strokovne literature priporoča interpretacijo predvsem glede na vrsto odvzema vzorca, prisotnost kliničnih znakov in levkociturije. Zaradi številnih pridruženih bolezni, vključno s spremembo

nevrološkega statusa ter slabšega imunskega odgovora, je postavitve klinične diagnoze pri starostnikih otežena (6–8). Simptomatska okužba sečil lahko poteka z vročino in s kliničnimi znaki vnetja ledvičnih čašic ali samo z znaki okužbe spodnjih sečil: dizurijo, pogostim odvajanjem seča, pogostim odvajanjem seča ponoči ali pojavom oz. poslabšanjem inkontinence za odvajanje seča (9). V domovih za starejše ob okužbah sečil najpogosteje opisujejo dizurijo, spremembe v nevrološkem statusu starostnika in novo nastalo inkontinenco (10).

Okužbe sečil ob trajnem urinskem katetru

Pri bolnikih z novo vstavljenim trajnim urinskim katetrom se prične pojavljati kolonizacija z nastankom biofilma 48–72 ur po vstavitvi trajnega urinskega katetra, zato imajo skoraj vsi bolniki s trajnim urinskim katetrom bakteriurijo. Razmeroma pogosta (10–25%) je polimikrobna bakteriurija z bakterijami, odpornimi proti številnim antibiotikom (6, 11, 12). V skupini bolnikov s trajnim urinskim katetrom so simptomatske okužbe sečil pogostejše. Klinična slika je podobna kot pri ostalih okužbah sečil pri starostnikih in je pogosto neznačilna (9, 10, 12). Prospektivne randomizirane študije so pokazale boljši izid bolezni, če je bila menjava trajnega urinskega katetra opravljena pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja (13).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA OKUŽBO SEČIL PRI STAROSTNIKI

Zmanjšan imunski odgovor, večja prevalenca spremljajočih bolezni, naraščanje števila funkcionalnih motenj pri starostnikih in bivanje v ustanovah, kot so domovi za starejše, močno vplivajo na pogostost pojavnosti okužb sečil. Prisotnost trajnega urinskega katetra npr. poveča tveganje za razvoj okužbe sečil v enem letu za kar 39-krat (14). Pogosta in nesmotrna uporaba antibiotikov povečuje tveganje za razvoj odpornih bakterij, kot so proti vankomicinu odporni entero-

koki, enterobakterije, ki izločajo betalaktamaze z razširjenim spektrom, in nastanek klostridijske driske (15). Okužbe sečil so najpogostejša okužba v domovih za starejše v ZDA in najpogostejši vzrok za razvoj sepse in posledično smrt v teh ustanovah (8).

Nekateri pogosti dejavniki tveganja za razvoj okužbe pri starostnikih so opisani v tabeli 1.

MERILA ZA OKUŽBO SEČIL

Sum na okužbo postavimo pri starostniku z vročino, ki jo spremljajo znaki in simptomi, značilni za okužbe sečil, ali novonastala funkcionalna motnja (npr. zmedenost, inkontinenca, nepomičnost). Klinični znaki in simptomi pri starostnikih so v primerjavi z mlajšimi pogosto neznačilni ali zabrisani. Nekateri starostniki z okužbo sečil nimajo vročine. Berman in sodelavci so ugotavljali, da je v 77 % okužb pri starostnikih prisoten predvsem funkcionalni upad, ki se kaže z novonastalo zmedenostjo ali njenim poslabšanjem, inkontinenco, zmanjšano pomičnostjo in makroskopsko spremenjenim sečem (makrohaturija, sprememba v barvi in vonju) (2, 18). Po drugi strani pa so nekatere raziskave celo pokazale, da tipični

Tabela 1. Dejavniki tveganja za okužbo sečil pri starostnikih (16, 17).

Dejavniki tveganja za okužbo sečil pri starostnikih
atrofični uretritis
atrofični vaginitis
benigna hiperplazija prostate
karcinom prostate
trajni urinski kateter
kronično bakterijsko vnetje prostate
nepravilnosti sečil in spolovil
ledvični kamni
ledvični absces in absces ob ledvici
zoženje sečnice
Brickejev mehur

znaki in simptomi okužbe sečil pri starostnikih niso vedno kazalec okužbe sečil (19). Prisotnost dizurije je v 39 % povezana tudi z bakteriurijo in piurijo. Če sta poleg dizurije prisotna tudi makroskopska sprememba seča in sprememba nevrološkega statusa je verjetnost za bakteriurijo in piurijo kar 63 % (10).

ZAČETNA OBRAVNAVA BOLNIKA

Začetna obravnava starostnika mora zaradi neznačilnosti klinične slike okužbe in velikokrat nezmožnosti bolnika, da opredeli vrsto težav, zajeti vse organske sisteme (20).

Izsušitev je pomemben spremljajoči dejavnik pri okužbah starostnikov. Spremljajočo hipernatriemijo z zvišano koncentracijo dušičnih retentov ali brez nje ima 60 % bolnikov. Izsušitev je pogosta zlasti pri okužbah sečil, urosepsi in pljučnici. Prav tako ne smemo zanemariti različnih spremljajočih bolezni, ki povečujejo tveganje za razvoj okužbe posameznega organskega sistema; pri okužbah sečil sta to sladkorna bolezen in prisotnost trajnega urinskega katetra.

LABORATORIJSKE PREISKAVE

Analiza in kultura seča

Pri starostnikih zaradi visoke prevalence AB (10–50 %) osnovna analiza in kultura seča pogosto potrđita prisotnost bakterij. Rezultati velikih prospektivnih raziskav niso pokazali povečane obolevnosti ali smrtnosti pri nezdravljenih starostnikih z ugotovljeno AB, pri tistih, ki so dobili antibiotike, pa so poleg neželenih učinkov zdravljenja ugotovili tudi večji delež proti antibiotikom odpornih bakterij. Analiza seča in urinokultura pri bolnikih brez simptomov in znakov torej nista smiselni; to velja tudi za bolnike, ki imajo vstavljen trajni urinski kateter (4). Pri simptomatskih bolnikih s sumom na okužbo sečil moramo pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja pridobiti vzorec seča. Izven bolnišnice lahko najprej naredimo preiskave s pomočjo testnih lističev. Negativna rezultata na prisotnost levkocitne esterase

in nitritov imata skoraj 100 % negativno napovedno vrednost za okužbo sečil (21). V primeru pozitivnega izvida, pošljemo vzorec seča v laboratorij za nadaljnje preiskave. Odsotnost mikroskopske piurije (> 10 levkocitov na vidno polje v sedimentu urina pri 400-kratni povečavi) z veliko verjetnostjo izključi bakteriurijo (negativna napovedna vrednost blizu 100 %) in s tem sečila kot morebiten izvor okužbe (21, 22). Izjema so nevtropenični bolniki, pri katerih se lahko razvije pomembna bakteriurija brez piurije. Analiza seča in urinokultura sta indicirani pri vseh bolnikih s kliničnim sumom na urosepso.

Za ustrezno mikrobiološko analizo seča moramo opraviti »čisti odvzem«. Za preiskavo potrebujemo 3–5 ml seča. Pred odvzecom moramo spolovilo ustrezno očistiti, sprva z milnico, nato z vodo in posušiti. Čistimo z enkratnim potegom in s čistim kosom gaze. Pri moških je za čiščenje treba potegniti prepucij nazaj, pri ženskah pa razmakniti sramni ustnici in čistiti od spredaj navzad. Vedno jemljemo srednji curek seča. Če neinvazivni odvzem ni mogoč, je potrebna enkratna kateterizacija bolnika. Pri bolnikih s trajnim urinskim katetrom, ki je bil vstavljen pred več kot dvema dnevoma, moramo najprej zamenjati urinski kateter in šele nato oddati vzorec seča, sicer bomo dokazali bakterije, ki so prisotne v biofilmu in niso nujno povzročitelj okužbe (6).

Kompletna krvna slika

Kompletna krvna slika je preiskava, ki jo opravimo pri vseh starostnikih s sumom na zapleteno okužbo sečil. Povečana koncentracija levkocitov s pomikom v levo v diferencialni krvni sliki kaže na bakterijsko etiologijo težav, tudi v primeru, ko starostnik nima vročine. Če je krvna slika, vključno z diferencialno krvno sliko normalna, v odsotnosti drugih kliničnih simptomov in znakov okužbe (povišana telesna temperatura, lokalni znaki) nadaljnja diagnostika v smeri okužbe praviloma ni potrebna (11).

Hemokultura

Ob kliničnem sumu na sepsu je na mestu odvzem krvi za hemokulture. Incidenca bakteriemije je pri starostnikih v domovih 5–40 primerov na 100.000 oskrbovalnih dni; v 50–55 % je vzrok okužba sečil. Smrtnost se v primeru bakteriemije pri starostnikih giblje med 18–50 %. Približno 50 % smrti, kljub ustreznemu zdravljenju, nastopi v prvih 24 urah od pozitivnega izvida hemokulture (23). Hemokulture nam pomagajo pri postavitvi mikrobiološke diagnoze, posebej zaradi pogostih polimikrobnih okužb (24).

POVZROČITELJI OKUŽB SEČIL IN OBČUTLJIVOST ZA ANTIBIOTIKE

Za uspešno zdravljenje moramo poznati etiologijo in odpornost bakterij proti antibiotikom v določenem okolju (geografsko, bolniški oddelek, domovi za starejše). S starostjo se povečuje število povzročiteljev, ki so vzrok za okužbe sečil, narašča pa tudi odpornost proti antibiotikom.

Bakterija *E. coli* je najpogostejši povzročitelj okužb sečil pri ženskah po 65. letu, vendar je njen delež manjši kot pri mlajši populaciji. Bakterije *P. mirabilis*, *Proteus vulgaris* in *Morganella morganii* so pogostejše pri moški populaciji, ker so del normalne flore prepucija, prav tako jih pogosteje osamimo pri bolnikih s tumorjem sečil. Bakterije *Proteus* spp., *M. morganii* in *Providencia* spp. so zelo pogosto osamljene bakterije iz urina bolnikov s trajnim urinskim kate trom. Bakterije *Serratia* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp. in *Pseudomonas* spp. so pogosti povzročitelji bolnišničnih okužb sečil. Ob ponavljajočih se okužbah sečil narašča število odpornih, po Gramu negativnih in pozitivnih bakterij, ki jih osamimo iz urina bolnikov. Pogosti so enterokoki, koagulazno negativni stafilokoki in streptokoki skupine B. Anaerobne bakterije so redko povzročitelji okužb sečil; nekoliko pogostejše so pri bolnikih s fistulami med danko in sečnim mehurjem zaradi neposrednega stika

urina z anaerobno črevesno floro (16). V tabeli 2 prikazujemo bakterije, izolirane iz seča pri starostnikih v osrednjeslovenski regiji.

V zadnjih desetletjih je opazen porast odpornosti za protimikrobna sredstva pri številnih bakterijah po vsem svetu. Pri *E. coli*, ki je najpogostejši povzročitelj okužb sečil tudi v populaciji starostnikov, se povišuje delež izolatov z beta-laktamazami razširjenega spektra (angl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL) in delež izolatov, odpornih na fluorokinolone (25). Po podatkih Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila je znašal delež *E. coli* ESBL-izolatov v Sloveniji v letu 2015 8,3 %. Ker je občutljivost te subpopulacije za večino peroralnih antibiotikov, s katerimi zdravimo okužbe sečil, zelo nizka (pri ciprofloksacinu je bila 10 % v letu 2015), je nabor možnih antibiotikov zelo omejen (26). Za učinkovito zdravljenje bolnikov in načrtovanje izkustvenega zdravljenja pa je pomembno, da poznamo podatke o občutljivosti bakterij tudi na regionalni ravni, za posamezno bolnišnico in tudi za posamezne skupine bolnikov. V tabeli 3 so prikazani podatki o občutljivosti najpogostejših po Gramu negativnih bakterij, izoliranih iz seča v osrednjeslovenski regiji pri bolnikih, starih 65 let in več.

ZDRAVLJENJE

Začetno izkustveno antibiotično zdravljenje okužb spodnjih sečil lahko tudi pri starostnikih pričnemo z nitrofurantoinom. V primeru neuspeha se odločimo za zdravljenje glede na občutljivost osamljenega povzročitelja. Pri vseh starostnikih s sumom na okužbo sečil moramo namreč pred začetkom protimikrobnega zdravljenja odvzeti seč za mikrobiološke preiskave. Podatki iz prospektivnih raziskav so pokazali, da tudi pri ženskah po menopavzi z okužbami spodnjih sečil zadostuje kratkotrajno antibiotično zdravljenje.

Izkustveno zdravljenje okužbe zgornjih sečil je odvisno od epidemioloških podatkov.

Kadar prihaja starostnik iz domačega okolja, lahko za začetno izkustveno zdravljenje uporabimo enake antibiotike kot pri mlajši populaciji. V primeru, da prihaja starostnik iz doma za starejše ali ima vstavljen trajen urinski kateter, je večja verjetnost, da so povzročitelji okužbe bakterije, ki so odporne proti antibiotikom. Večinoma za začetno zdravljenje izberemo antibiotik iz skupine aminoglikozidov ali fluorokinolonov. Po prejemu izvidov mikrobioloških preiskav nato prilagodimo usmerjeno antibiotično zdravljenje. Začetno izkustveno zdravljenje bolnišničnih okužb, pri katerih pričakujemo predvsem odporne, po Gramu negativne bakterije, enterokoke in stafilokoke, pričnemo s kombinacijo ampicilina in gentamicina. Ob tem so potrebne redne kontrole serumske koncentracije aminoglikozida. Okužbo sečil, povzročeno z glivami (najpo-

gosteje je osamljena *Candida albicans*), zdravimo, kadar gre za simptomatsko okužbo, nevtropeničnega bolnika ali bolnika pred urološkim posegom. Okužbe zgornjih sečil zdravimo 10–14 dni, ob ponovitvi okužbe moramo zdraviti štiri do šest tednov in izključiti morebitne anatomske vzroke za ponavljanje okužb.

Bolnike z vstavljenim trajnim urinskim katetrom zdravimo le, če gre za simptomatsko okužbo; vedno, kadar je mogoče, izberemo antibiotik glede na osamljenega povzročitelja. Zdravljenje naj bo kratkotrajno zaradi manjšega vpliva na razvoj odpornih bakterij. Pred uvedbo zdravljenja vedno zamenjamo urinski kateter. Ob dobrem kliničnem odgovoru naj traja pet do sedem dni (6, 27). Z antibiotičnim zdravljenjem pri bolnikih s trajnim urinskim katetrom ne bomo nikoli dosegli sterilnega

Tabela 2. Bakterije, izolirane iz seča bolnikov, starih ≥ 65 let, v osrednjeslovenski regiji v letu 2016 na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo. Št. – število, poz. – pozitivne, N – število bolnikov.

Bakterija	Št. izolatov	Delež (%)	Skupina bakterij, delež (%)
<i>Escherichia coli</i>	2.968	49,2	
<i>Klebsiella</i> spp.	593	9,8	
<i>Proteus</i> spp.	524	8,7	
<i>Enterobacter</i> spp.	136	2,3	
<i>Citrobacter</i> spp.	115	1,9	enterobakterije, 74,6
<i>Morganella morganii</i>	77	1,3	
<i>Providencia</i> spp.	45	0,7	
<i>Serratia</i> spp.	32	0,5	
Druge enterobakterije	15	0,2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	287	4,8	
<i>Acinetobacter</i> spp.	25	0,4	nefermentativni po Gramu
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10	0,2	negativni bacili, 5,4
Druge nefermentativne bakterije	6	0,1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	789	13,1	
<i>Enterococcus faecium</i>	170	2,8	
<i>Staphylococcus aureus</i>	109	1,8	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4	0,1	po Gramu poz.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	86	1,4	bakterije ^a , 20
<i>Aerococcus</i> spp.	23	0,4	
<i>Corynebacterium</i> spp.	19	0,3	
Druge po Gramu poz. bakterije	5	0,1	
SKUPAJ	6.038	100	100

^a koagulazno negativni stafilokoki niso vključeni (N = 152)

seča in preprečili bakteriurije. Daljše zdravljenje vodi do večjega števila neželenih učinkov zdravljenja in večjega selekcijskega pritiska na razvoj proti antibiotikom odpornih sevov bakterij.

Pri vseh starostnikih z okužbami sečil je treba ob antibiotičnem zdravljenju skrbeti tudi za tekočinsko in elektrolitsko ravnotežje ter zadosten vnos kalorij (6).

ZAKLJUČEK

Okužbe sečil pri starostnikih so eden izmed vodilnih razlogov za vročinsko bolezen. Ob tem je v tej populaciji visok delež bolnikov z AB. Načrtno iskanje AB in zdravljenje ni smiselno, ker ne zmanjšuje števila

simptomatskih okužb, zveča število neželenih učinkov zdravljenja in dolgoročno povečuje delež bakterij, odpornih proti antibiotikom. Klinična slika simptomatske okužbe sečil pri starostnikih je mnogokrat značilna in zavajajoča. Najpogosteje so opisane nenadne novonastale funkcionalne motnje, ki jih lahko spremlja povišana telesna temperatura. Zaradi tega je pri okužbah starostnika smiselna celostna in ne le usmerjena obravnava. Normalen urinski izvid z veliko verjetnostjo izključuje, da so morada sečila izvor okužbe. Izjema so nevtropenični bolniki. Pri bolnikih s trajno vstavljenim katetrom je pred odvzemom vzorca seča in uvedbo morebitnega antibiotičnega

Tabela 3. Občutljivost izolatov bakterij *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* in *Proteus mirabilis*, izoliranih iz seča bolnikov, starih ≥ 65 let v osrednjeslovenski regiji v letu 2016 na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo. N – število izolatov, klav. kisl. – klavulanska kislina, S – občutljivost (angl. *sensitivity*), NI – bakterija ni občutljiva za antibiotik.

Vrsta antibiotika	<i>Escherichia coli</i> (N = 2.968)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (N = 508)	<i>Proteus mirabilis</i> (N = 498)
	S (%)	S (%)	S (%)
Ampicilin	45,8	0	55,8
Amoksisicilin s klav. kisl.	70,8	74	83,3
Amoksisicilin s klav. kisl. seč ^a	84,5	79,9	88,2
Cefuroksim	86,4	78,1	97,8
Cefiksime	87,9	81,1	97,9
Ceftazidim	89,3	81,3	97,8
Cefotaksim	88,7	81,3	97,8
Cefepime	89,7	80,4	99,3
Piperacilin-tazobaktam	91,5	78,7	97,9
Gentamicin	88,1	89,2	84,9
Amikacin	98,9	98,7	99,1
Nofloksacin	68,8	72,2	61
Ciprofloksacin	69,3	72,9	69,5
Trimetoprim-sulfametoksazol	65,6	70,7	50,1
Nitrofurantoin ^a	98,9	NI	NI
Imipenem	100	99,8	97,3
Ertapenem	99,9	98,9	100

^a za zdravljenje nezapletenih okužb sečil

zdravljenja treba zamenjati urinski kateter. Če je pri bolniku postavljen sum na sepsa, moramo odvzeti kri še za hemokulturo. Okužbe sečil pri starostnikih so večkrat tudi polimikrobne in jih pogosto povzročajo bakterije s povečano odpornostjo proti številnim antibiotikom. Pri zdravljenju moramo upoštevati epidemiološke okoliščine (npr. ali je bolnik oskrbovanec doma za sta-

rejše, ali se pogosto zdravi v bolnišnicah), antibiotično zdravljenje pred sedanjo boleznijo in dejstvo, ali ima bolnik vstavljen trajni urinski kateter. Predvideti moramo možnost morebitne okužbe z bakterijami s povečano odpornostjo proti antibiotikom ter ukrepati v skladu s podatki o občutljivosti bakterij v določenem okolju.

LITERATURA

1. Podatkovni portal SI-STAT [internet]. Republika Slovenija. Statistični urad RS [citirano 2017 Aug 22]. Dosegljivo na: http://pxweb.stat.si/pxweb/Database/Dem_soc/05_prebivalstvo/05_osnovni_podatki_preb/05_05A10_prebivalstvo_cetr/05_05A10_prebivalstvo_cetr.asp
2. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infect Dis Clin North Am.* 2014; 28 (1): 75-89.
3. Curns AT, Holman RC, Sejvar JJ, et al. Infectious disease hospitalizations among older adults in the United States from 1990 through 2002. *Arch Intern Med.* 2005; 165 (21): 2514-20.
4. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005; 40 (5): 643-54.
5. Logar M, Lindič J. Asimptomatska bakteriurija. In: Beović B, Strle F, Čížman M, eds. Stopenjska obravnava najpogostejših okužb. Zbornik predavanj, Infektološki simpozij 2006. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za kemoterapijo; 2006. p. 227-40.
6. Nicolle LE. Urinary tract infection. In: Yoshikawa TT, Norman DC, eds. Infectious diseases in the aging. A clinical handbook, 2nd edition. New York: Humana Press; 2009. p. 165-81.
7. Yoshikawa TT, Nicolle LE, Norman DC. Management of complicated urinary tract infection in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 1996; 44 (10): 1235-41.
8. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA.* 2014; 311 (8): 844-54.
9. Nicolle LE. Urinary tract infection in long-term-care facility residents. *Clin Infect Dis.* 2000; 31 (3): 757-61.
10. Juthani-Mehta M, Quagliarello V, Perrelli E, et al. Clinical features to identify urinary tract infection in nursing home residents: a cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57 (6): 963-70.
11. Mellors JW, Horwitz RI, Harvey MR, et al. A simple index to identify occult bacterial infection in adults with acute unexplained fever. *Arch Intern Med.* 1987; 147 (4): 666-71.
12. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 50 (1): 625-63.
13. Raz R, Schiller D, Nicolle LE. Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *J Urol.* 2000; 164 (4): 1254-8.
14. Rudman D, Hontanosas A, Cohen Z, et al. Clinical correlates of bacteremia in a veterans administration extended care facility. *J Am Geriatr Soc.* 1988; 36 (8): 726-32.
15. Loeb MB, Craven S, McGeer A, et al. Risk factors for resistance to antimicrobial agents among nursing home residents. *Am J Epidemiol.* 2003; 157 (1): 40-7.
16. Beers MH, Jones TV, Berkwitz M, et al. The Merck Manual of geriatrics, 3rd edition [internet]. [citirano 2017 Aug 22]. Dosegljivo na: <http://www.msmanuals.com/professional/geriatrics>

17. Juthani-Mehta M, Quagliarello VJ. Infectious diseases in the nursing home setting: challenges and opportunities for clinical investigation. *Clin Infect Dis*. 2010; 51 (8): 931-6.
18. Berman P, Hogan DB, Fox RA. The atypical presentation of infection in old age. *Age Ageing*. 1987; 16 (4): 201-7.
19. Brooks S, Warshaw G, Hasse L, et al. The physician decision-making process in transferring nursing home patients to the hospital. *Arch Intern Med*. 1994; 154 (8): 902-8.
20. Yoshikawa TT, Norman DC. Approach to fever and infection in the nursing home. *J Am Geriatr Soc*. 1996; 44 (1): 74-82.
21. Juthani-Mehta M, Tinetti M, Perrelli E, et al. Role of dipstick testing in the evaluation of urinary tract infection in nursing home residents. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28 (7): 889-91.
22. Norman DC, Yamamura R, Yoshikawa TT. Pyuria: its predictive value of asymptomatic bacteriuria in ambulatory elderly men. *J Urol*. 1986; 135 (3): 520-2.
23. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al. Bacteremia in a long-term-care facility: a five-year prospective study of 163 consecutive episodes. *Clin Infect Dis*. 1992; 14 (3): 647-54.
24. Nicolle LE, Bentley D, Garibaldi R, et al. Antimicrobial use in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996; 17 (2): 119-28.
25. WHO: Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [internet]. World Health Organisation; 2017 [citirano 2017 Aug 22]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
26. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2015 [internet]. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2016 [citirano 2017 Aug 22]. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>
27. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.

Tadeja Kotar¹, Mateja Pirš², Tjaša Cerar Kišek³, Andrej Steyer⁴, Mateja Poljšak Prijatelj⁵, Barbara Šoba Šparl⁶, Miha Skvarč⁷, Vesna Cvitković Špik⁸, Tatjana Lejko Zupanc⁹

Doma pridobljena infekcijska driska pri starostnikih

Community Acquired Diarrhoea in Elderly

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: starostniki, driska, doma pridobljena

Infekcijska driska je pogost vzrok obolevnosti in umrljivosti pri starostnikih. Starejši ljudje in oskrbovanci domov za kronično nego imajo več zapletov in daljšo hospitalizacijo kot mlajša populacija. Elementi naravne zaščite gostitelja pred okužbo, kot so npr. kislost želodčnega soka, celovita črevesna sluznica in normalna črevesna mikrobiota, ki so pomembni gostiteljevi zaščitni dejavniki, so pri starejših osebah pogosto spremenjeni. Pri starostnikih je večja dovzetnost za črevesne okužbe tudi posledica šibkejšega imunskega odziva in večje verjetnosti antibiotičnega zdravljenja in bivanja v bolnišnici. V prispevku so predstavljeni preliminarni izsledki prospektivne raziskave, v katero smo vključili starostnike (starejše od 65 let) s sumom na infekcijsko drisko, pridobljeno v domačem okolju. Bolnikom smo odvzeli vzorec blata in bris zadnjika (krtačast bris v Cary Blair transportnem gojišču). Patogene, ki povzročajo drisko, smo dokazovali s sindromsko usmerjeno molekularno diagnostiko (hkratni dokaz bakterij, virusov in parazitov) v kombinaciji s klasično kultivacijo bakterijskih patogenov. Povzročitelja smo dokazali v dveh tretjinah primerov, najpogosteje *Campylobacter* spp., sledili so norovirusi in *Clostridium difficile*. Preliminarni rezultati so tudi pokazali, da je uporaba krtačastega brisa zadnjika pri opredelitvi povzročiteljev drisk s sindromsko molekularno diagnostiko sprejemljiva alternativa, v kolikor bolnik ob pregledu vzorca blata ne more oddati.

¹ Asist. mag. Tadeja Kotar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; tadeja.kotar@kclj.si

² Doc. dr. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; mateja.pirs@mf.uni-lj.si

³ Asist. znan. sod. dr. Tjaša Cerar Kišek, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; tjasa.cerar@mf.uni-lj.si

⁴ Viš. znan. sod. dr. Andrej Steyer, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; andrej.steyer@mf.uni-lj.si

⁵ Asist. strok. svet. dr. Mateja Poljšak Prijatelj, univ. dipl. biol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; mateja.poljsak-prijatelj@mf.uni-lj.si

⁶ Asist. dr. Barbara Šoba Šparl, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; barbara.soba@mf.uni-lj.si

⁷ Doc. dr. Miha Skvarč, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; miha.skvarc@mf.uni-lj.si

⁸ Asist. dr. Vesna Cvitković Špik, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; vesna.cvitkovic-spik@mf.uni-lj.si

⁹ Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; tatjana.lejko@kclj.si

ABSTRACT

KEY WORDS: elderly, diarrhoea, community acquired

Diarrhoea due to enteric pathogens causes significant morbidity and mortality in the elderly. Community dwelling older adults as well as residents of long-term care facilities are disproportionately affected by the complications of diarrhoea that may result in hospitalization and/or death. The normal gut microbiota plays an important role in host metabolism and provides a natural defence mechanism against invading pathogens. Conventional microbiological diagnostics methods which are utilized according to clinical evaluation of probable aetiology (bacterial, viral or parasitic) and not as syndromic diagnostics approach considerably reduce the proportion of specific etiological diagnoses of diarrhoea. Also, conventional cultivation methods remain the gold standard for identification of bacterial pathogens, despite their limited sensitivity. We conducted a prospective study on community acquired diarrhoea among adult patients. We collected stool samples and rectal swabs from all patients and performed syndromic molecular diagnostics in combination with classical cultivation of bacterial pathogens. Our preliminary data shows that the most frequent pathogen among adults 65 + years of age was *Campylobacter* spp., followed by Norovirus and *Clostridium difficile*. Our preliminary data also suggests that the use of flocculated swab in Cary Blair medium can be used as alternative to stool sample for syndromic molecular diagnostics if stool cannot be provided at the time of examination.

UVOD

V letih 2004–2014 je bilo v Sloveniji letno prijavljenih 16.000–22.000 primerov črevesnih nalezljivih bolezni (1). V letu 2015 je bilo prijavljenih 29.160 primerov črevesnih nalezljivih bolezni, kar je za 40 % več kot v letu 2014 in 30 % več od petletnega povprečja (2). Bolezen je sicer precej pogostejša, saj bolniki z blago obliko bolezni zdravniška pogosto niti ne obišejo (1, 3).

Kar 66 % prijavljenih primerov črevesnih nalezljivih bolezni je vzročno nepojasnjenih, med vzročno opredeljenimi pa so najpogostejše okužbe z norovirusi in rotavirusi, ki jim sledijo gastroenterokolitisi, ki jih povzročajo *Campylobacter* spp., *Clostridium difficile*, *Salmonella* spp., adenovirusi in *Escherichia coli*. Med paraziti je najpogostejše dokazana *Giardia intestinalis* (1, 2).

V letu 2015 se je glede na leto 2014 najbolj povečalo število prijav okužb z norovirusi (za 76 %), s *C. difficile* (za 37 %) ter *Shigella* spp., katerih prijave so se skoraj

podvojile. Delež vzročno nepojasnjenih gastroenterokolitisev je bil večji za 31 %, za 10 % so se povečale prijave okužb, povzročenih s *Campylobacter* spp. V nasprotju s tem so se prijave okužb, povzročene s *Salmonella* spp., zmanjšale za 42 % (2).

Infekcijska driska je pogost vzrok obolevnosti in umrljivosti pri starostnikih. Starostniki so opredeljeni kot osebe, stare 65 let ali več (4). Driska je po definiciji vsaj trikrat dnevno iztrebljanje vodenih ali slabo oblikovanih iztrebkov. O akutni driski govorimo, če težave trajajo manj kot dva tedna, perzistentni driski, če težave trajajo dva do štiri tedne, in kronični driski, če težave trajajo več kot štiri tedne (3, 5–7).

Anamneza je bistvena za začetno opredelitev vzroka driske. Pomembna je izčrpna anamneza glede zdravil, ki zavirajo imunski sistem, in drugih zdravil, ki jih bolnik jemlje, pridruženih bolezni, zaužite vode in hrane, potencialne izpostavitve izbruhu nalezljive črevesne bolezni, potovanj, biva-

nja v bolnišnici, jemanja antibiotikov. Trajanje težav, prisotnost povišane telesne temperature, narava driske (število odvajanj, količina, prisotnost krvi ali sluzi) in morebitna izguba telesne teže v zadnjem času nam pomaga pri oceni, ali gre za infekcijsko drisko ali drisko drugega vzroka.

POSEBNOSTI PRI STAROSTNIKIH

Črevesne okužbe predstavljajo pomemben delež obolevnosti in smrtnosti pri starostnikih, 78 % vseh smrti, ki so posledica drisk, nastopi pri starejših od 55 let, po podatkih drugih raziskav pa je 85 % vseh smrti zaradi črevesnih obolenj pri starejših od 80 let (8–10). White in sodelavci so v raziskavi potrdili, da imajo starostniki več zapletov in daljšo hospitalizacijo kot mlajša populacija (11).

Zakaj je potek driske pri starostniku težji?

Patogeneza infekcijske driske vključuje tako dejavnike mikroorganizmov kot dejavnike gostitelja, ki so pri starejši populaciji drugačni kot pri mlajših (12, 13). Pomembni gostiteljevi dejavniki tveganja za težji potek pri starostnikih so (12):

- bivanje v domovih za ostarele,
- pogostejše bivanje v bolnišnicah,
- pridružene kronične bolezni,
- malignomi,
- redno prejemanje zdravil,
- zmanjšana tvorba želodčne kisline, povezana s starostjo in z zdravili,
- slabša prehranjenost in
- pogostejša uporaba antibiotikov.

S starostjo imunski sistem slabi, kar vodi v zmanjšano obrambo organizma in težji potek črevesnega obolenja pri starostniku. Z zmanjšano humoralno in adaptivno imunostjo prebavnega trakta starejši težje odstranijo patogene (12).

Do črevesne okužbe najpogosteje pride po fekalno-oralni poti ali z zaužitjem kontaminirane hrane, zato so elementi naravne

zaščite gostitelja pred okužbo, kot so kislost želodčnega soka, celovita črevesna sluznica in normalna bakterijska črevesna flora, pomembni gostiteljevi dejavniki (12, 13).

V visoki starosti je prisotna hipoklorhidrija, ki moti normalno želodčno kislinsko pregrado. Starostniki imajo tudi pogostejše operacije na prebavilih, jemljejo zaviralce protonske črpalke, kar še dodatno oslabi kislinsko pregrado (12, 14).

Tudi mobilnost črevesja je pomemben zaščitni dejavnik. Pri starostnikih je pogostejše moteno praznjenje tankega črevesja predvsem na račun zdravil, ki jih jemljejo (14). Uporaba antimitotičnih zdravil in narkotikov za lajšanje bolečin sta povezani z zapleti infekcijske driske (12).

Pri starostnikih je večja dovzetnost za črevesne okužbe tudi posledica večje verjetnosti antibiotičnega zdravljenja in bivanja v bolnišnici.

Zaradi oslABLJENE oziroma okvarjene funkcije zaščitnih mehanizmov lahko pride do prekomerne razrasti bakterij v tankem črevesu (sindrom bakterijskega preraščanja tankega črevesja) (14).

Mikrobiota človeških prebavil je nadvse pestra, edinstvena pri vsakem posamezniku in se s starostjo spreminja (15, 16). Ena od pomembnih vlog črevesne mikrobiote je zaščita pred kolonizacijo s patogenimi mikroorganizmi (17, 18). Črevesna mikrobiota se lahko zaradi zunanjih dejavnikov, kot so starost, bivanje v bolnišnicah in domovih za kronično nego, prehrana, spremeni, s tem pa tudi njena funkcionalnost (16–19). Razrast določenih bakterij povzročajo tudi bolezni, ki so pri starostnikih pogoste (sladkorna bolezen, ledvična odpoved itd.), in povečana uporaba antibiotikov zaradi pogostejših okužb (14). Pri starostnikih so večje razlike med posamezniki v sestavi mikrobiote, mikrobiota pa je tudi manj raznovrstna. Raziskave kažejo, da je pri starostnikih manj zaščitnih skupin bakterij (19, 20).

Tudi povzročitelji infekcijske driske se pri starostnikih nekoliko razlikujejo. Tako

so Spina in sodelavci opazili razlike v povzročiteljih po starostnih skupinah. Pri starejših od 60 let so bile pogostejše okužbe s *C. difficile* in enteropatogeno *Escherichia coli* (EPEC) (21). Uporaba določenih antibiotikov poruši normalno floro in poveča tveganje za drisko, predvsem s *C. difficile*, za katero so starostniki še posebej dovzetni, tudi zaradi drugačne sestave mikrobiote (12).

Poleg okužbe je driska lahko, še zlasti pri starejših, povezana z drugimi vzroki, kot so sistemske bolezni in zdravila (tabela 1) (12, 22).

DOKAZOVANJE POVZROČITELJEV

Trenutna uveljavljena praksa dokazovanja povzročiteljev infekcijske driske temelji na kultivaciji bakterijskih mikroorganizmov, dokazu antigena ali nukleinske kisline, pri nekaterih povzročiteljih pa z mikroskopiranjem.

Klinično ne moremo vedno določiti, ali gre za bakterijsko, virusno ali parazitno drisko (3).

S sedanjim diagnostičnim pristopom, ki temelji predvsem na klinični opredelitvi pričakovanih povzročiteljev, omejenim naročanjem preiskav ter z do sedaj klinično uveljavljeno mikrobiološko diagnostiko povzročiteljev infekcijske driske, ostaja velik delež drisk (okoli 70 %) vzročno nepojasnjen (1, 3, 23–25). K velikemu deležu vzročno nepojasnjenih drisk prispevajo tudi težave pri odvzemu vzorca, ki ga bolnik ob pregledu ne more oddati oz. ga odda kasneje, kar zmanjša verjetnost za dokaz patogena, zlasti s kultivacijskimi metodami.

Večina črevesnih okužb je samoomejujočih, za zdravljenje zadostujeta dobra hidracija in nadomeščanje elektrolitov. V nekaterih primerih je indicirano protimikrobno zdravljenje, čas do izvida je lahko daljši, ker nekateri bakterijski patogeni zahtevajo daljšo kultivacijo (npr. *Campylobacter* spp.), lahko pa bolnik vzorec blata odda z zamudo, zato se odločimo za izkustveno zdravljenje. Sindromski nabor mikrobioloških preiskav in uporaba molekularne

Tabela 1. Vzroki driske pri starostnikih (12, 22). KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen, NSAID – nesteroidni antirevmatiki (angl. *non-steroid antiinflammatory drugs*).

Enterični patogeni	Neinfekcijski vzroki	Zdravila, povezana z neinfekcijsko drisko
Norovirus	obstipacija	antimikrobna zdravila
Rotavirus	sindrom razdražljivega črevesja	zdravila za zdravljenje rakavih obolenj
Astrovirus	KVČB	antiaritmiki
Adenovirus	pomanjkanje laktaze, celiakija	antihipertenzivi
<i>Shigella</i> spp.	tirotoksikoza	diuretiki
<i>Salmonella</i> spp.	sistemska skleroza	antilipemiki
<i>Campylobacter</i> spp.	Whipplova bolezen	antiparkinsoniki
<i>Escherichia coli</i>	amiloidoza črevesja	pomirjevala
<i>Clostridium difficile</i>	sekretorna driska zaradi tumorja, limfoma, karcinoma kolona	gastrointestinalna zdravila
<i>Aeromonas</i> spp.	diabetična enteropatija	žolčne soli
<i>Yersinia enterocolitica</i>	kronični pankreatitis	odvajala
<i>Giardia intestinalis</i>	divertikulitis mezenterična ishemija	NSAID teofilin

diagnostike je predvsem pomembna pri bolnikih, pri katerih pričakujemo težji potek in zaplete (starostniki, bolniki s kroničnimi boleznimi, bolniki z okvarjenim imunskim odzivom itd.), pri bolnikih s hudo ali dolgotrajno drisko, pri sumu na invazivno okužbo in v določenih epidemioloških okoliščinah (26–28).

Izboljšana in hitrejša diagnostika infekcijskih drisk nam lahko pomaga pri izboljšanju obravnave bolnikov in zmanjšanju uporabe neustreznih ali nepotrebnih protimikrobnih zdravil (3, 29, 30). Hitra in kakovostna diagnostika infekcijskih drisk je pomembna tudi z vidika javnega zdravja, saj nam lahko pomaga pri zamejitvi izbruhov, zmanjšanju števila novo obolelih in s tem potrebe po hospitalizaciji (3, 5, 29).

SLOVENSKI PODATKI

V prispevku prikazujemo preliminarne izsledke prospektivne raziskave, v kateri smo zajeli starostnike s sumom na infekcijsko drisko, pridobljeno v domačem okolju, ki smo jih vključili v raziskavo med junijem 2016 in aprilom 2017. Prospektivna raziskava povzročiteljev doma pridobljene infekcijske driske je potekala na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja (KIBVS) Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v sodelovanju z Inštitutom za mikrobiologijo (IMI) Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

Raziskava je bila odobrena s strani Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko in upošteva načela Helsinško-tokijske deklaracije.

Vključili smo starostnike, ki so bili zaradi driske pregledani na KIBVS v Ljubljani ter so zaradi teže bolezni potrebovali hospitalizacijo (enodnevna bolnišnica ali sprejem na oddelek), in kontrolne osebe brez črevesne simptomatike. Preiskovanci so oddali vzorec blata in bris zadnjika. Epidemiološke podatke smo pridobili s pomočjo vprašalnika, ki so ga preiskovanci izpolnili ob vstopu v raziskavo. Ločeno smo bele-

žili vrsto in odmerke ter trajanje antibiotičnega zdravljenja in ustreznost le-tega primerjali z rezultatom mikrobioloških preiskav.

Poleg rutinsko uporabljenih mikrobioloških preiskav blata za dokaz povzročitelja infekcijskih drisk, ki vključujejo kombinacijo kultivacijskih metod za dokaz bakterij in dokaz nukleinske kisline ali antigenov, smo dodatno izvedli hkratno molekularno dokazovanje vseh iskanih mikroorganizmov. Pristop je bil sindromski, ker vključuje dokaz najpogostejših virusnih, bakterijskih in parazitskih povzročiteljev ne glede na klinično oceno vzroka driske. Primerjali smo tudi rezultate rutinsko uporabljenih mikrobioloških preiskav blata in brisov zadnjika bolnikov, odvzetih s krtačastim brisom v Cary Blair transportnem gojišču.

Določanje prisotnosti povzročiteljev driske

Vzorci blata in brisov zadnjika, pridobljene od bolnikov, in vzorce blata kontrolnih oseb smo obdelali s pomočjo klasičnih kultivacijskih metod, sindromskim molekularnim pristopom in določanjem nekaterih antigenov za dokaz prisotnosti izbranih virusov, bakterij in parazitov.

Metode

Kultivacijo bakterijskih črevesnih mikroorganizmov (*Shigella* spp., *Campylobacter jejuni/coli*, *Salmonella* spp., verotoksigena *E. coli*, *Yersinia enterocolitica*, *C. difficile*, *Plesiomonas shigelloides* in *Aeromonas hydrophila*) smo izvedli s klasičnimi metodami kulture na krvnem agarju, XLD (angl. *xylose lysine deoxycholate*) agarju, agarju po Karmaliju in v selenitnem bujonu.

Molekularno detekcijo črevesnih patogenov smo izvedli s hkratnim PCR v realnem času s kompletom LightMix Modular Assay (Roche, Nemčija) z uporabo aparature LightCycler 480 (Roche, Nemčija). Hkratni PCR je vključeval naslednje tarče: adenovirusi vrste F, norovirusi genske skupine

I in II, rotavirusi skupine A, človeški astrovirusi, EIEC/*Shigella* spp., *C. jejuni/coli*, *Salmonella* spp., vtx1/vtx2 (za dokaz STEC), *P. shigelloides*, *Y. enterocolitica*, *A. hydrophila*, *Giardia intestinalis* in *Cryptosporidium* spp. Za dokaz toksina *C. difficile* smo uporabili komplet LightMix *C. difficile* (TIB MOLBIOL GmbH, Nemčija).

Za dokaz parazitarnih drisk, ki jih povzročata *G. intestinalis* in *Cryptosporidium* spp., smo uporabili tudi metodo direktne imunofluorescence Merifluor *Cryptosporidium/Giardia* (Meridian Bioscience, Italija).

Rezultati

Od junija 2016 do aprila 2017 smo vključili 39 bolnikov, starejših od 65 let, pri katerih smo pridobili parne vzorce brisa rektuma in vzorec blata.

Od 39 vključenih starostnikov je bilo 14 (35,9 %) moških in 25 (64,1 %) žensk. Povprečna starost je bila 74,4 let (65,4–91,8 let). En bolnik je bil oskrbovanec doma starejših občanov, drugi so živeli doma. Dva bolnika sta navajala potovanje v zadnjem mesecu pred pregledom, in sicer v Avstrijo in na Hrvaško. Le en starostnik je bil vegetarijanec. Epidemiološki podatek o drugih članih z drisko v skupnem gospodinjstvu je bil pozitiven pri štirih (10,3 %) bolnikih. Večina starostnikov (35 starostnikov; 89,7 %) je imela pridružene bolezni. Zaviralce protonske črpalke je redno jemalo deset (25,6 %) bolnikov.

Povprečno trajanje črevesnih težav do obiska na KIBVS je bilo 5,3 dni (1–30 dni), mediana štiri dni. Blato je bilo večinoma tekoče, neformirano pri 37 (92,3 %) bolnikih, frekvenca odvajanj od 3- do 25-krat na dan, v povprečju 12-krat na dan. Pri polovici (20 bolnikov; 53,8 %) bolnikov je bilo prisotno bruhanje, vročino je imelo 19 (48,7 %) bolnikov, krče in bolečine v trebuhu pa 26 (66,7 %) bolnikov. Primesi krvi, ki kažejo na invazivno okužbo, so bile prisotne v kužninah treh bolnikov (7,7 %), sluz je bila prisotna v kužninah desetih (25,6 %) bolnikov.

Sedem (11,9 %) bolnikov je že pred pregledom prejemalo antibiotik. Antibiotik je bil izkustveno uveden pri 14/39 (35,9 %) bolnikih: azitromicin pri 11 (28,2 %), ceftriakson pri enem bolniku, pri enem bolniku ciprofloksacin in pri enem kombinacija ciprofloksacina in metronidazola. En bolnik je imel poleg driske, povzročene s *Campylobacter* spp., še pljučnico, pri enem bolniku je bila dokazana sepsa z *E. coli*, driske pa vzročno nismo pojasnili. Povprečen čas hospitalizacije je bil 5,1 dni (1–85 dni, mediana en dan).

C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP) je bila pri večini zmerno povišana, v povprečju 81 mg/l, mediana 35 mg/l. Levkociti so bili v povprečju 8,5 $10^9/l$ (4,0–18,0 $10^9/l$). Vrednosti natrija so bile v povprečju na spodnji meji normale 137 mmol/l (127–144 mmol/l), kalija v povprečju 3,9 mmol/l (3,0–4,8 mmol/l). Sečnina je bila večinoma blago povišana, v povprečju 9,0 mmol/l (3,8–18,0 mmol/l), prav tako kreatinin (v povprečju 107 $\mu\text{mol/l}$; 45–245 $\mu\text{mol/l}$).

Ob pregledu je zdravnik podal mnenje glede vzroka driske (virusi, bakterije ali paraziti) na osnovi klinične ocene. Dvanajst (30,8 %) drisk je bilo ocenjenih kot bakterijske, 25 (64,1 %) kot virusne, za dva bolnika je bil zdravnik mnenja, da gre za kronično vnetno črevesno bolezen oziroma neinfekcijsko drisko. Metoda klinične ocene povzročitelja se je izkazala za slabo (tabela 2). Skupna občutljivost klinične ocene (verjetnost, da je zdravnik pravilno določil povzročitelja glede na kasnejši izid) je bila 0,35, skupna specifičnost pa 0,55.

Vzrok driske smo pojasnili pri 66,7 % bolnikov. Enega povzročitelja smo dokazali pri 59 % bolnikov, dva pri 7,7 % pregledanih bolnikov (tabela 3, tabela 4).

Namen raziskave je bil tudi ugotoviti uporabnost vzorca, pridobljenega s krtačastim brisom zadnjika, saj to poenostavi pridobitev kužnin. Blata mnogi bolniki namreč naknadno ne prinesejo. Preliminarni

Tabela 2. Primerjava med klinično oceno povzročitelja driske in mikrobiološkim izvidom glede na povzročitelja. PNV – pozitivna napovedna vrednost, NNV – negativna napovedna vrednost.

	Bakterije	Virusi
Občutljivost	0,38	0,73
Specifičnost	0,8	0,39
PNV	0,75	0,32
NNV	0,44	0,79

Tabela 3. Število različnih povzročiteljev pri posameznem bolniku

Število različnih povzročiteljev	0	1	2
Število (delež) bolnikov	13 (33,3 %)	23 (59 %)	3 (7,7 %)

Tabela 4. Število bolnikov z dokazanim patogenom.

Povzročitelj	Število bolnikov
<i>Salmonella</i> spp.	1
<i>Shigella</i> spp.	0
<i>Campylobacter</i> spp.	11
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0
<i>Escherichia coli</i> , ki izloča verotoksine	0
<i>Clostridium difficile</i>	4
<i>Plesiomonas</i> spp.	0
<i>Aeromonas</i> spp.	1
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	1
Rotavirusi	4
Norovirusi	6
Astrovirusi	0
Adenovirusi	1
<i>Giardia intestinalis</i>	0
<i>Cryptosporidium</i> spp.	0
Skupaj	
Bakterije	15
Virusi	8
Bakterije in virusi	3
Paraziti	0
Brez dokazanega patogena	13

^a Možen povzročitelj driske in/ali bruhanja (kot zastrupitev s hrano), vendar je potrebno za dokončno opredelitev dokazati enterotoksine.

podatki kažejo, da je uporaba krtačastega brisa zadnjika v transportnem gojišču Cary Blair (kot nadomestilo za vzorec blata) sprejemljiva alternativa za opredelitev povzročiteljev drisk, v kolikor bolnik ob pregledu vzorca blata ne more oddati (tabela 5).

Primerjali smo rezultate rutinsko uporabljenih mikrobioloških preiskav blata in brisov zadnjika bolnikov in rezultate molekularnih preiskav iskanih mikroorganizmov v vzorcih blata in brisov zadnjika bolnikov (tabela 6).

Preliminarni zaključki prospektivne raziskave

Povzročitelj infekcijske driske je bil dokazan v 66,7 % primerov starostnikov, ki so bili vključeni v raziskavo, kar je bistveno več v primerjavi z odstotkom opredeljenih infekcijskih drisk (34 %) po podatkih registra Nacionalnega inštituta za javno zdravje o prijavljenih črevesnih okužbah (1, 2). Sindromski pristop in uporaba molekularnih metod v diagnostiki črevesnih okužb pri starostnikih se je po preliminarnih podatkih naše raziskave izkazala za učinkovito pri sta-

Tabela 5. Primerjava povzročiteljev, dokazanih z molekularnimi testi, glede na metodo odvzema. NEG - negativno, BL - blato, BR - bris.

	NEG	BL+ BR-	BR+ BL-	BL+ BR+	Cohen's kappa	BL+ (%)	BR+ (%)
Virusi	28	3	2	6	0,62	81,8	72,7
Bakterije	21	2	3	13	0,5	83,3	88,9
<i>Salmonella</i> spp.	38	1	0	0	0	100	0
<i>Campylobacter</i> spp.	28	0	3	8	0,79	72,7	100
<i>Clostridium difficile</i>	35	0	0	4	1	100	100
<i>Aeromonas</i> spp.	38	0	1	0	0	0	100
Rotavirusi	35	0	1	3	0,84	75	100
Adenovirusi	38	0	1	0	0	0	100
Norovirusi	33	3	0	3	0,63	100	50

Tabela 6. Primerjava povzročiteljev glede na metodo določitve. NEG - negativno, EM - elektronska mikroskopija, KULT - kultura, POZ - pozitivno, PCR - verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*).

	NEG	KULT/EM+ PCR-	PCR+ KULT/EM-	PCR+ KULT/EM+	POZ (%)	KULT/EM+ (%)	PCR+
<i>Salmonella</i> spp.	38	0	0	1	1	100	100
<i>Campylobacter</i> spp.	28	0	2	9	11	81,8	100
<i>Clostridium difficile</i>	35	0	1	3	4	75	100
<i>Aeromonas</i> spp.	38	0	1	0	1	0	100
Rotavirusi	35	0	1	3	4	75	100
Adenovirusi	38	0	1	0	1	0	100
Norovirusi	33	0	6	0	6	0	100

rostonikih, pri katerih je več zapletov in potek okužbe pogosto težji. Preliminarni podatki kažejo, da je uporaba krtačastega brisa zadnjika v transportnem gojišču Cary Blair (kot nadomestilo za vzorec blata) za opredelitev povzročiteljev drisk sprejemljiva alternativa, kadar bolnik vzorca blata ne more oddati ob pregledu. Pri starostnikih parazitov nismo izolirali, zato uporabnosti brisa rektuma za opredelitev parazitskih povzročiteljev drisk nismo mogli oceniti. Vzorec bolnikov je bil majhen, zato bomo uporabnost brisa za posamezne bakterije, viruse in parazite lahko ocenili po zaključku celotne raziskave.

ZAKLJUČEK

Infekcijska driska je pogost vzrok obolevnosti in umrljivosti pri starostnikih.

Elementi naravne zaščite gostitelja pred okužbo so pri starejših osebah pogo-

sto spremenjeni. Pri starostnikih sta težji potek in večja dovzetnost za črevesne okužbe tudi posledica šibkejšega imunskega odziva in večje verjetnosti antibiotičnega zdravljenja in bivanja v bolnišnici.

Izboljšana in hitrejša diagnostika infekcijskih drisk nam lahko pomaga pri izboljšanju obravnave bolnikov in zmanjšanju uporabe neustreznih ali nepotrebnih protimikrobnih zdravil.

S sindromskim naborom mikrobioloških preiskav (hkratni pregled blata na bakterije, viruse in parazite) in uporabo molekularne diagnostike se število vzročno nepojasnjenih drisk zmanjša in skrajša čas do izvida, kar je predvsem pomembno pri ogroženih skupinah bolnikov, kot so starostniki in bolniki z okvarjenim imunskim odzivom.

LITERATURA

1. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2014 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015 [citirano 2016 May 5]. Dosegljivo na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/epidemiolosko_spremljanje_nalezljivih_bolezni_2014_2.pdf
2. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2015 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016 [citirano 2017 Jul 15]. Dosegljivo na http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/epidemiolosko_spremljanje_nb_v_letu_2015.pdf
3. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med.* 2014; 370 (16): 1532–40.
4. World Health Organisation [internet]. Geneva: World Health Organisation; c2012–2017. [citirano 2017 Jul 15]. Dosegljivo na <http://www.who.int/en/>
5. Humphries RM, Linscott AJ. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28 (1): 3–31.
6. DuPont HL. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med.* 2009; 361 (16): 1560–9.
7. WHO Media centre. Diarrhoeal disease [internet]. Geneva: WHO [citirano 2017 Jul 5]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>
8. Lew JF, Glass RI, Gangarosa RE, et al. Diarrheal deaths in the United States, 1979 through 1987. A special problem for the elderly. *JAMA.* 1991; 265 (24): 3280–4.
9. Gangarosa RE, Glass RI, Lew JF, et al. Hospitalizations involving gastroenteritis in the United States, 1985: the special burden of the disease among the elderly. *Am J Epidemiol.* 1992; 135 (3): 281–90.

10. Slotwiner-Nie PK, Brandt LJ. Infectious diarrhea in in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001; 30 (3): 625–35.
11. White MB, Rajagopalan S, Yoshikawa T. Infectious Diarrhea: Norovirus and *Clostridium difficile* in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2016; 32 (3): 509–22.
12. Behesti M, George WL. Infectious Diarrhea. In: *Infectious Disease in the ageing.* Ed Yoshikawa TT, Norman DC, eds. New York: Humana Press; 2009. p. 145.
13. Holt PR. Diarrhea and malabsorption in the elderly. *Gastroenter Clin North Am.* 2001; 30 (2): 427–44.
14. Plut S, Pirš M. Sindrom bakterijskega preraščanja tankega črevesa. *Med Razgl.* 2015; 54 (Suppl 2): 61–6.
15. Avguštin G. Vpliv mikrobioma na človekovo zdravje. *Med Razgl.* 2015; 54 (Suppl 2): 45–52.
16. Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut.* 2001; 48 (2): 198–205.
17. Janežič S, Mahnič A, Rupnik M. Različni pristopi za študije interakcij črevesne mikrobiote in bakterije *Clostridium difficile*. *Med Razgl.* 2015; 54 (Suppl 2): 67–72.
18. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11 (4): 227–38.
19. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108 (1): 4586–91.
20. Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut.* 2001; 48 (2): 198–205.
21. Spina A, Kerr KG, Cormican M, et al. Spectrum of enteropathogens detected by FilmArray® GI Panel in a multi-centre study of community acquired gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21 (8): 719–28.
22. Holt PR. Intestinal malabsorption in the elderly. *Dig Dis.* 2007; 25 (2): 144–50.
23. Koziel M, Kiely R, Blake L, et al. Improved detection of bacterial pathogens in patients presenting with gastroenteritis by use of the EntericBio Real-Time Gastro Panel I Assay. *J Clin Microbiol.* 2013; 51 (8): 2679–85.
24. de Boer RF, Ott A, Kesztyüs B, et al. Improved detection of five major gastrointestinal pathogens by use of a molecular screening approach. *J Clin Microbiol.* 2010; 48 (11): 4140–6.
25. Doern GV. The value of outcomes data in the practice of clinical microbiology. *J Clin Microbiol.* 2014; 52 (5): 1314–6.
26. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2001; 32 (3): 331–51.
27. Humphries RM, Linscott AJ. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28 (1): 3–31.
28. Bonacorsi S, Garbarg-Chenon A, Kortbeek L. Gastroenteritis. In: Cornaglia G, Courcol R, Herrmann JL, eds. *ESCMID European Manual of Clinical Microbiology.* 1st ed. Epernay: Société Française de Microbiologie; 2012. p. 171–8.
29. Buchan BW, Olson WJ, Pezowski M, et al. Clinical evaluation of a Real-Time PCR Assay for identification of *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* (*Campylobacter jejuni* and *C. coli*) and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates in stool specimens. *J Clin Microbiol.* 2013; 51 (12): 4001–7.
30. Gottlieb T, Heather CS. Diarrhoea in adults (acute). *BMJ Clin Evid.* 2011; 2: 901.

Tatjana Lejko Zupanc¹, Mateja Pirš²

Okužbe s *Clostridium difficile* pri starostnikih

Clostridium difficile-Associated Infections in the Elderly

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Clostridium difficile*, starostnik, driska, epidemiologija, zdravljenje, preprečevanje prenosa

Clostridium difficile povzroča 15–30% vseh epizod driske, povezane z antibiotiki. Posredni ali neposredni stik z zdravstvenimi ustanovami je pomemben dejavnik tveganja za razvoj okužbe. Okužba se z lahkoto prenaša v bolnišničnem okolju in v okolju domov za ostarele. Bolezen je pri starostnikih pogostejša in ima lahko težak potek, se pogosto ponavlja, in se lahko konča tudi s smrtjo bolnika. V prispevku je opisana epidemiologija bolezni in nekateri novi vidiki zdravljenja in preprečevanja okužbe s *C. difficile* pri starostnikih.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Clostridium difficile*, elderly, diarrhoea, epidemiology, treatment, prevention, infection control

Clostridium difficile is a cause of antibiotic associated diarrhoea in 15–30% of the cases. A direct or indirect contact with health care institutions is an important risk factor for the development of infection. Infection is easily transmitted in hospitals and in nursing homes. In the elderly, the incidence is higher, and the disease is more severe with recurrences and can even lead to patient's death. In this article, we present the epidemiology and certain new aspects of treatment and prevention of *C. difficile* infection in the elderly.

¹ Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; tatjana.lejko@kclj.si

² Doc. dr. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

UVOD

Clostridium difficile je anaerobna sporojena bakterija, ki povzroča okužbe pri bolnikih s porušenim ravnovesjem črevesne mikrobiote. Simptomi so lahko lažja driska, kolitis ali psevdomembranozni kolitis, ki lahko preide v ileus in perforacijo črevesa. Pogost zaplet so ponovitve okužbe (1). Bolnišnice in ustanove za dolgotrajno oskrbo so med najpomembnejšimi rezervoarji za okužbo s *C. difficile* (OCD) (2, 3).

Starostniki predstavljajo velik del bolnikov, ki jih prizadene OCD. Prevalenca starejših bolnikov samo delno odraža bolj pogost kontakt starejših z zdravstvenim sistemom in večjo pogostnost pridruženih bolezni. Vse bolj je jasno, da že staranje samo po sebi predisponira k okužbi in bolezni, ki jo povzroča *C. difficile*. Črevesna mikrobiota se pojavi že zelo zgodaj v življenju in ostane stabilna tudi v odrasli dobi. Kolonizacijska odpornost je proces, s katerim normalna mikroflora tekmuje za hranila in receptorska mesta in tako preprečuje razrast patogenov (4). S starostjo pa fekalna mikrobiota postane manj raznolika, predvsem se zmanjšajo anaerobne bakterije in bifidobakterije (5). Te spremembe imajo lahko pomen tudi, kadar so starostniki potencialni donorji za fekalno transplantacijo, metodo, ki se vse bolj uveljavlja za zdravljenje rekurentnih OCD. To so preučevali Anand in sodelavci, ki so dokazali relativno zmanjšanje rodu aktinobakterij in družine bifidobakterij pri zdravih donorjih, starejših od 60 let. Niso pa dokazali zmanjšanja raznolikosti mikrobiote. Spremembe mikrobiote niso vplivale na učinkovitost fekalne transplantacije pri prejemnikih (6).

S starostjo se pojavijo tudi različne spremembe v fiziologiji črevesja: povečana permeabilnost sluznic, zmanjšanje izločanja sekretornih imunoglobulinov (Ig) A, defenzinov in želodčne kisline (7). Tudi imunski sistem doživlja spremembe, ki jih imenujemo imunosenescenca: zmanjšano število in okrnjena funkcija fagocitov, okrnjen hu-

moralni odgovor zaradi zmanjšanega števila limfocitov B in manjše raznolikosti in afinitete protiteles. Zmanjšana je tudi raznolikost receptorjev celic T (8). Dodatni dejavniki, pogostejši pri starostnikih, so tudi: pogosto jemanje antibiotikov, pogoste in dolge hospitalizacije, pogosta prisotnost osnovnih bolezni, uporaba nazogastrične in gastrične sonde za prehrano, ter uporaba sredstev, ki zmanjšujejo kislost želodčnega soka (npr. zaviralci protonske črpalke).

EPIDEMIOLOGIJA OKUŽB S *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* PRI STAROSTNIKI

C. difficile danes smatramo kot najpomembnejšega povzročitelja bolnišnično pridobljene driske. V Sloveniji se okužbo s *C. difficile* prijavlja območnemu Zavodu za zdravstveno varstvo v skladu s predpisano definicijo (9). Prijave okužb še vedno naraščajo. V letih 1990–2013 je bilo prijavljenih vsega skupaj 900 bolnikov. Najvišja prijavna incidenca je bila pri starejših od 75 let. Leta 2015 se je v primerjavi z letom 2014 število prijav okužb s *C. difficile* povečalo za 37 % (10). Raziskava je preučevala razlike v pogostnosti bakterije *C. difficile* pri bolnikih iz dveh različnih starostnih skupin, hospitaliziranih v dveh Univerzitetnih kliničnih centrih (UKC). Odrasla populacija je bila hospitalizirana na Oddelku za nalezljive bolezni in vročinska stanja UKC Maribor in pediatrični bolniki na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana. Raziskava je potekala dva meseca (v letih 2010 in 2011). Prisotnost bakterije *C. difficile* v obeh populacijah na začetku hospitalizacije je bila primerljiva in nizka. Število pozitivnih bolnikov je bilo majhno, vendar so rezultati pokazali, da je raznolikost genotipov pri starejši populaciji večja kot pri mlajši (11).

V UKC Ljubljana so izvedli raziskavo, v kateri so ugotavljali klinične značilnosti bolnikov s *C. difficile*. Med oktobrom 2007 in aprilom 2011 je bila OCD potrjena pri 279

bolnikih. Razpon incidence v teh letih je bil 3,8–10 bolnikov/10.000 sprejemov. Ugotovljenih je bilo 70 različnih ribotipov, najpogostejši je bil 014/020 (22 %). Povprečna starost bolnikov je bila 55,9 leta, največji delež so predstavljali bolniki, stari ≥ 75 let (32 %) (12).

Raziskava, v kateri je sodelovalo pet velikih italijanskih bolnišnic, je vključila 402 epizodi OCD. V letih raziskav je incidenca OCD postopno rasla od 0,3/10.000 v letu 2006 na 2,3/10.000 bolniško oskrbnih dni v letu 2011. Večina epizod OCD (77 %) je nastopila pri bolnikih, starejših od 60 let, največji odstotek pozitivnih vzorcev (16 %) pa je bil v starostni skupini nad 80 let. Prevladovali so bolniki z internističnih oddelkov (13).

Raziskava v ZDA je preučevala nacionalno incidenco OCD po starostnih skupinah. Preučili so 2,3 milijona bolnišničnih odpustov z diagnozo OCD. Incidenca OCD je bila najvišja v starostni skupini starostnikov (≥ 65 let) (11,6 OCD/1.000 odpustov). Starostniki so imeli tudi višjo umrljivost kot odrasli bolniki, mlajši od 65 let (8,8 % in 3,1 %), in daljšo hospitalizacijo (8 dni in 7 dni; $p < 0,0001$) (14).

Domovi za starejše občane (DSO) in druge ustanove za dolgotrajno socialno-varstveno in zdravstveno oskrbo so ustanove, kjer pričakujemo velik odstotek koloniziranih posameznikov, saj gre za starejše, ki so bolj verjetno v večkratnem stiku z bolnišnico oz. imajo kronična obolenja, ki zvišujejo tveganje za OCD. V letu 2013 je bilo izvedeno vzorčenje 30 varovancev v dveh ljubljanskih DSO. V enem izmed DSO ni bilo varovancev, koloniziranih s *C. difficile*. V drugem DSO je bilo pozitivnih pet vzorcev (16,7 %). V treh izmed teh petih vzorcev so bili prisotni netoksinogeni sevi, v dveh pa toksinogeni sevi (15). Rezultati so primerljivi s podobno raziskavo, izvedeno v Nemčiji, kjer so preiskali 11 DSO. V treh ni bilo bolnikov, kolonizira-

nih s *C. difficile*, v drugih pa je odstotek variiral od 2,6 do 10 % (2).

V eni od raziskav, kjer so preučevali pojavnost *C. difficile* v DSO, so ugotovili, da se je 69 % primerov pojavilo v prvem mesecu po sprejemu v DSO in bi jih lahko šteli kot okužbe iz domačega okolja. Večinoma je šlo za oskrbovance, sprejete za subakutno nego. Od tistih, ki so jih dokazali v prvih 30 dneh, jih je 75 % zbolelo v prvih 15 dneh (16).

V raziskavi, ki je preučevala pojavnost OCD v DSO v ZDA, je imelo 941 od 32.807 oskrbovancev več kot eno epizodo OCD. Približno 30 % epizod je bilo povezanih s hospitalizacijo. Oskrbovanci, ki so imeli OCD, so imeli bolj pogosto srčno popuščanje, cerebrovaskularno bolezen, ledvično odpoved, so bili hospitalizirani ali pa so ambulantno prejeli antibiotike. V enoletnem opazovalnem obdobju je bila umrljivost oskrbovancev z OCD statistično značilno višja (48,2 % in 31,1 %; $p < 0,001$). Prav tako pa so bili statistično značilni višji tudi stroški zdravstvene obravnave (28.621 in 13.644 ameriških dolarjev; $p < 0,001$) (17).

V Španiji so v prospektivni raziskavi preučevali dejavnike tveganja za neugoden potek bolezni. Od 38 analiziranih primerov je 18 % imelo ponovitev bolezni in 15 % je imelo OCD z zapleti. Med napovednimi dejavniki za težak potek je bila tudi starost ($p = 1,028$; 95 % interval zaupanja = 1,005; 1,053; $p = 0,019$), ki je bila tudi neodvisni napovedni dejavnik tveganja (18).

V raziskavi, ki je preučevala raznolikost in pomen ribotipov *C. difficile* pri starostnikih, so ugotavljali predominanco seva 027, ob tem pa veliko raznolikost ribotipov. Povprečna starost bolnikov je bila 84 let. Predhodna uporaba kinolonov je bila pomemben nevarnostni dejavnik za nastanek okužb s sevom 027 ($p = 0,001$), ozdravitev bolezni, povzročene s tem sevom, pa statistično značilno nižja ($p = 0,003$). Celokupna pridružena umrljivost je bila 24,1 % (19).

DIAGNOSTIKA OKUŽB S *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Preiskava pri sumu na okužbo s *C. difficile* je specifična preiskava, ki se izvaja ob posebnem naročilu lečečega zdravnika. Preiskava ni del običajne preiskave blata na patogene bakterije, s katero iščemo kampilobaktrije, salmonelle, šigele ali jersinije (t. i. koprokultura). Včasih se lahko zgodi, da preiskava na *C. difficile* ni narejena kljub klinični indikaciji, saj kliniki ne ve, da to ni del običajne preiskave blata na patogene bakterije. Različne študije so pokazale, da je incidenca *C. difficile* podcenjena, če se preiskava izvaja samo po naročilu klinika. Po novih priporočilih Evropskega združenja za klinično mikrobiologijo in infektivne bolezni (angl. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, ESCMID) se priporoča, da se testiranje ne izvaja samo na zahtevo lečečega zdravnika. Ena od priporočenih možnosti je celo testiranje na *C. difficile* na vseh vzorcih tekočega oziroma neformiranega blata pri vseh bolnikih, ki so starejši od treh let. Med drugim se odsvetuje tudi testiranje po zaključku zdravljenja kot dokaz ozdravitve, saj bolniki kljub prenehanju driske *C. difficile* lahko izločajo še dalj časa.

Preiskava pri sumu na okužbo s *C. difficile* se izvaja iz tekočega blata pri bolnikih z drisko oziroma sumom na OCD. Bris rektuma je sprejemljiva kužnina v primeru paralitičnega ileusa ob sumu na okužbo s *C. difficile*. Odsvetujejo testiranje na formiranih vzorcih blata.

Po novih priporočilih ESCMID se diagnostika izvaja dvostopenjsko, algoritma testiranja sta dva, odvisno od lokalnega nabora testov.

Prvi je algoritem testiranja, kjer se v prvi fazi izvaja molekularno testiranje, s katerim ugotavljamo prisotnost gena za toksin A/B, ali dokaz glutamat dehidrogenaze (GDH), s katero ugotavljamo prisotnost *C. difficile*. Če je ta test negativen, je OCD malo verjetna. V primeru pozitivnega testa v prvem koraku se ugotavlja prisotnost prostega

toksina A/B z encimsko imunskim testom. Če dokažemo prosti toksin, je OCD verjetna. Če prostega toksina ne dokažemo, je možno, da gre za OCD ali nosilstvo toksigenega *C. difficile* – nujna je klinična ocena rezultata.

Pri drugem algoritmu testiranja se v prvi fazi izvaja dokaz GDH, s katero ugotavljamo prisotnost *C. difficile*, in sočasna detekcija prostega toksina A/B z encimsko imunskim testom. Če sta oba testa pozitivna, je OCD malo verjetna. Če sta oba testa negativna, je OCD malo verjetna. Če je test GDH pozitiven in toksinski test negativen, se lahko izvede molekularno testiranje ali kultivacijo (t. i. toksigena kultura); če je molekularni test ali toksigena kultura negativna, je OCD malo verjetna; če je molekularni test ali toksigena kultura pozitivna, je možno, da gre za OCD ali nosilstvo toksigenega *C. difficile* – nujna je klinična ocena rezultata (20).

ZDRAVLJENJE

Leta 2016 je bil objavljen pregled priporočil najpomembnejših strokovnih združenj za zdravljenje in preprečevanje OCD. Iz članka je razvidno, da si strokovnjaki še niso enotni glede zdravljenja prve izbire pri zdravljenju tako srednje težke kot težke okužbe kot tudi ne glede zdravljenja ponovitev (21).

Driska, ki jo povzroči jemanje antibiotikov, praviloma zelo hitro izzveni kmalu po tem, ko antibiotike ukinemo. Podobno velja tudi za blage okužbe s *C. difficile*. Pri zdravljenju vseh oblik driske je zelo pomembno ustrezno nadomeščanje tekočine in elektrolitov. Bolniku ne smemo dajati opioidnih analgetikov in drugih zdravil, ki upočasnijo peristaltiko. Če so težave bolj izražene, se o načinu zdravljenja okužbe s *C. difficile* odločimo glede na težo bolezni in možnost vnosa zdravil v telo. Po trenutnih priporočilih za zdravljenje prve epizode v glavnem še vedno uporabljamo metronidazol in vankomicin (tabela 1). Metronidazol je protianaerobno zdravilo. Več kot 90 % se ga resorbira v prebavilih, vendar se nato izloča v kolon, kjer dosega zadostne koncentracije.

Za zdravljenje OCD ga uporabljamo v peroralni obliki, le pri sumu na toksični megakolon ali ileus uporabimo parenteralno obliko. Vankomicin se pri peroralni aplikaciji ne resorbira. Trenutno marsikje ni posebne peroralne oblike zdravila, zato se uporablja prašek za parenteralno uporabo. Parenteralno dani vankomicin se v črevo ne izloča in ni primeren za zdravljenje OCD.

Fidaksomicin je prvo tarčno zdravilo, ki deluje selektivno baktericidno na *C. difficile*. Ima minimalen učinek na črevesno mikrobioto in pri *C. difficile* zavira tvorbo spor in toksinov. Spada v makrociklično skupino antibiotikov in zavira sintezo bakterijske RNA. Daje se peroralno in se le minimalno sistemsko absorbira. V dve raziskavi, ki sta primerjali učinkovitost fidaksomicina z učinkovitostjo vankomicina pri zdravljenju OCD, je bilo vključenih 1.164 bolnikov. Klinično ozdravitev so dosegli pri 91,9% bolnikov, zdravljenih s fidaksomicinom, in pri 90,2% bolnikov, zdravljenih z vankomicinom. V obeh raziskavah je zdravilo fidaksomicin spremljala statistično značilno manjša stopnja ponovitev v primerjavi z vankomicinom.

Na podlagi teh raziskav je fidaksomicin registriran za zdravljenje potrjenih srednje težkih in težkih okužb, ki jih povzroča *C. difficile* (23, 24). Sto osemindvajset bolnikov je ob vključitvi v raziskavo že doživelo prvo ponovitev OCD. Primerjava fidaksomicina in vankomicina je pokazala, da je bila klinična ozdravitev enako pogosta v obeh skupinah, da pa je v skupini, ki je prejela fidaksomicin, manj pogosto prišlo do ponovitve bolezni. Edini nevarnostni dejavnik, ki je napovedoval ponovitev bolezni, je bil starost ≥ 65 let. Bolniki, starejši od 65 let, so pogosteje doživeli ponovitev bolezni kot mlajši bolniki. Bolniki, zdravljeni z vankomicinom, so statistično značilno pogosteje doživeli ponovitve bolezni kot bolniki, zdravljeni s fidaksomicinom (25).

Da je potek bolezni pri starejših težji, rezultati zdravljenja pa slabši, je pokazala primerjalna raziskava, ki je primerjala terapevtski uspeh vankomicina in fidaksomicina glede na starost. Z regresijsko analizo so dokazali 17% manj kliničnih ozdravitev, 17% bolj pogoste ponovitve bolezni in 13% nižji trajni odgovor na zdravljenje

Tabela 1. Antibiotično zdravljenje okužbe s *Clostridium difficile* (20–22). iv. – intravenozno, po. – peroralno.

Klinična slika	Priporočeno zdravljenje (odmerki za odrasle)
Prva epizoda – blaga ali zmerna	metronidazol 400 mg/8 ur po. 10–14 dni ali vankomicin 125 mg/6 ur po. 10–14 dni (če ni odgovora na metronidazol) ali fidaksomicin 200 mg/12 ur po. (če veliko tveganje za ponovitev)
Prva epizoda – huda	vankomicin 125 mg/6 ur po. 10–14 dni ali fidaksomicin 200 mg/12 ur po. 10 dni
Prva epizoda – huda, z zapleti (hipotenzija ali šok, ileus, megakolon)	vankomicin 500 mg/6 ur po. ali po nazogastrični sondi + metronidazol 500 mg/8 ur iv.; pri popolnem ileusu dodaj: vankomicin 500 mg v 100 ml fiziološke raztopine/4–12 ur v klizmi ali tige ciklin 50 mg/12 ur iv. 14 dni, če po. ni možno
Prva ponovitev	enako kot prva epizoda
Druga ponovitev	vankomicin v padajočem odmerku: 125 mg/6 ur po. 10–14 dni, 125 mg/12 ur po. 7 dni, 125 mg enkrat na dan po. 7 dni, 125 mg enkrat na 2 do 3 dni po. 2–8 tednov ali fidaksomicin 200 mg /12 ur po. 10 dni ali fekalna transplantacija

na vsako dekada starosti pri starejših od 40 let (26).

Poseben problem predstavlja zdravljenje ponovitev bolezni, ki so pri starejših pogostejše in težje obvladljive. Od 14.472 bolnikov, ki so preživeli OCD in bili odpuščeni v DSO, jih je 4.775 imelo ponovitev bolezni. Čeprav umrljivost bolnikov s ponovitvijo ni bila višja kot pri tistih, kjer ponovitve ni bilo, so bili vseeno večkrat hospitalizirani in imeli višje stroške zdravljenja (27).

Terapevtska možnost, ki je zelo učinkovita pri zdravljenju večkratnih ponovitev OCD, je fekalna transplantacija, saj naj bi bila uspešna pri več kot 80 % bolnikov (28). Preizkušali so različne načine fekalne transplantacije in tudi različne vrste preparatov fekalne mikrobiote (angl. *fecal microbiota transplant*, FMT) – svež, zmrznjen ali liofiliziran. Ozdravitev OCD je bila 87 % v dveh mesecih sledenja bolnikov. Najvišji odstotek ozdravitve je bil pri uporabi svežega produkta, najnižji pa pri liofiliziranjem. Mikrobna raznovrstnost se je ponovno vzpostavila v sedmih dneh, če so uporabili svež ali zmrznjen produkt (29). Objavljena so tudi poročila o učinkovitosti liofiliziranih zmrznjenih preparatov standardizirane fekalne mikrobiote, s katerimi so dosegli 88 % učinkovitost (30).

Kot nova možnost preprečevanja ponovitev se ponuja uporaba monoklonskega protitelesa proti toksinu B (bezlotoksumab – Zinplava®). Zdravilo je bilo pred kratkim registrirano in je namenjeno preprečevanju ponovitev OCD. V dveh raziskavah (MODIFY I in MODIFY II), v katerih je bilo vključenih 2.655 bolnikov s prvo ali ponovno epizodo OCD, so preizkušali bezlotoksumab glede učinkovitosti za preprečevanje ponovitev klostridijske driske. V primerjavi s placebom je bilo število ponovitev ob uporabi bezlotoksumaba statistično značilno nižje, medtem ko aktoksumab (monoklonsko protitelo proti toksinu A) ni imel nobenega učinka (31).

Dokončne potrditve, da bi bili probiotiki koristni za zdravljenje OCD, ni. Meta-

analize kažejo na koristnost probiotikov pri preprečevanju OCD pri bolnikih, ki prejema-jo antibiotike, podatkov za starejše bolnike pa zaenkrat ni možno dokončno potrditi (32).

PREPREČEVANJE PRENOSA

Primarni rezervoar mikroorganizma so okuženi bolniki in neživo okolje. Mikroorganizmi se nahajajo na vseh neživih površinah v okolici bolnika. Prenos je bil dokazan tudi z uporabo rektalnih termometrov. Bolnika, če se le da, osamimo. Uporabljamo samo zanj namenjene pripomočke. Obvezna je uporaba rokavic za enkratno uporabo, da zaščitimo roke pred sporami *C. difficile*. Po odstranitvi rokavic si moramo roke vedno umiti. Zaradi mehanskega odstranjevanja spor je umivanje pomembnejše kot razkuževanje. Spore *C. difficile* so odporne na alkoholna razkužila. Roke si moramo po umivanju vedno še razkužiti, ker so lahko prisotni še drugi mikroorganizmi, ki jih z umivanjem ne moremo odstraniti. Vedno uporabljamo zaščitno haljo ali predpasnik. Okolico in pripomočke dezinficiramo s preparati, ki vsebujejo klor. Pred uporabo se prepričamo, če ima razkužilo tudi sporocidno aktivnost.

Higienske ukrepe vršimo 48 ur po prenehanju driske (ko bolnik odvaja formirano blato), če je bolnik kontinenten za blato in upošteva ostale higienske ukrepe (umivanje rok, nedotikanje površin z umazanimi rokami). Ker se lahko po prenehanju driske *C. difficile* (kljub terapiji) še dolgo izloča, morajo bolnik in osebje upoštevati poostreno higieno (umivanje rok, ravnanje z blatom, kontaminiranimi predmeti, materialom). Že omenjeni pregledni članek o različnih smernicah opozarja na nerešene probleme pri preprečevanju prenosa, zlasti glede trajanja izolacije, saj naj bi po nekaterih podatkih 50 % bolnikov izločalo *C. difficile* še do štiri tedne po končanem zdravljenju (21, 33). Glede na to bi bilo verjetno smiselno vzdrževati kontaktno osamitev bolnika do konca hospitalizacije ne glede na simptome. Ne-

posredno se na ta problem navezuje tudi vprašanje brezsimptomnih prenašalcev (izločevalcev) *C. difficile* in njihovega testiranja ob sprejemu v bolnišnico; na to so opozorili v pred kratkim objavljeni raziskavi, kjer so s testiranjem tudi brezsimptomnih bolnikov na *C. difficile* ob sprejemu v bolnišnico statistično značilno zmanjšali pojavnost okužb s *C. difficile* (34).

Čeprav so starostniki kot skupina bolj ogroženi in predstavljajo pretežen del bolnikov z OCD, za njih pravzaprav veljajo enaka pravila kot za ostale odrasle bolnike (35). Med uspešnimi ukrepi za zmanjšanje pojavnosti OCD je seveda tudi ukrep smotrnega predpisovanja antibiotikov, ne samo v bolnišnicah ampak tudi v DSO (36).

ZAKLJUČEK

OCD predstavlja pomembno breme tako glede obolevnosti kot tudi dodatnih stroškov, zlasti v populaciji starostnikov. Potek

bolezni je pri starostnikih težji, zaradi kognitivnih motenj bolnik pogosto ne sodeluje in tako predstavlja nevarnost za okolico v bolnišnici in v DSO. Zaradi staranja prebivalstva bo starostnikov čedalje več, zato je potreben aktiven pristop k obravnavanju in preprečevanju okužb ter k smotrni rabi antibiotikov tudi v tej populaciji. DSO so ustanove, v katerih prebivajo ljudje s specifičnimi potrebami in boleznimi, pa tudi s številnimi dejavniki tveganja za nastanek okužb. Okužbe, ki jih povzroča *C. difficile*, lahko predstavljajo v DSO velik epidemiološki problem, saj zahtevajo uporabo poostrenih higienskih ukrepov, ki v DSO velikokrat niso izvedljivi. Številne raziskave, ki se ukvarjajo s problemom OCD, kažejo na dva nedvomno učinkovita ukrepa za preprečevanje nastanka in širjenja OCD, in sicer smotrno rabo antibiotikov in ustrezne ukrepe bolnišnične higiene.

LITERATURA

1. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7 (7): 526–36.
2. Lessa Fernanda C, Carolyn V, Gould L, et al. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 (Suppl 2): 65–70.
3. Arvand M, Moser V, Schwehn C, et al. High prevalence of *Clostridium difficile* colonization among nursing home residents in Hesse, Germany. *PLoS One*. 2012; 7 (1): e30183.
4. van der Waaij D, Vries JMB, der Wees JECL. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg (Lond)*. 1971; 69 (3): 405–11.
5. Hebuterne X. Gut changes attributed to ageing: effects on intestinal microflora. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003; 6 (1): 49–54.
6. Anand R, Song Y, Garg S, et al. Effect of aging on the composition of fecal microbiota in donors for FMT and its impact on clinical outcomes. *Dig Dis Sci*. 2017; 62 (4): 1002–8.
7. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (Suppl 1): 4586–5919.
8. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int*. 2009; 22 (11): 1041–50.
9. Sočan M, Šubelj M. Definicije prijavljivih nalezljivih bolezní za namene epidemiološkega spremljanja [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS; c2012 [citirano 2017 Sep 10]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/gradiva_nalezljive_bolezni?pi=5f5_5_FileName=54726_5_Mediald=54726_5_AutoResize=false&pl=105-5.3
10. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezní v Sloveniji v letu 2015 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; c2016 [citirano 2017 Sep 10]. Dosegljivo na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/epidemiolosko_spremljanje_nb_v_letu_2015.pdf
11. Zidarič V, Škrlec J, Kotnik-Kevorkijan B, et al. Colonization with *Clostridium difficile* upon admission to the hospital. In: Janežič S, Benčina M, Rupnik M, et al, eds. 9th Congress of the Slovenian Biochemical Society; 2011 Oct 12–15; Maribor: Zavod za zdravstveno varstvo; c2011. p. 232.
12. Lejko Zupanc T, Grahor A, Gorenc M, et al. Breme bolezní, ki jih povzročá *Clostridium difficile*, klinična slika in zdravljenje. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Neželeni učinki protimikrobnih zdravil. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; c2013. p. 71–9.
13. Di Bella S, Musso M, Cataldo MA, et al. *Clostridium difficile* infection in Italian urban hospitals: data from 2006 through 2011. *BMC Infect Dis*. 2013; 13 (1): 146.
14. Pechal A, Lin K, Allen S, et al. National age group trends in *Clostridium difficile* infection incidence and health outcomes in United States Community Hospitals. *BMC Infect Dis*. 2016; 16 (1): 682.
15. Rupnik M, Sočan M, Kotnik-Kevorkijan B, et al. *Clostridium difficile* in okužbe, povezane z zdravstvom, In: Petrovec M, ed. Okužbe, povezane z zdravstvom. Ljubljana: Medicinski Razgledi; c2013. p. 259–64.
16. Mylotte JM, Russell S, Sackett B, et al. Surveillance for *Clostridium difficile* infection in nursing homes. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61 (1): 122–5.
17. Holly Y, Onur B, Wang L. Burden of *Clostridium difficile*-associated disease among patients residing in nursing homes: a population-based cohort study. *BMC Geriatrics*. 2016; 16: 193.
18. Rodríguez-Pardo D, Almirante B, Bartolomé RM, et al. Barcelona *Clostridium difficile* study group. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection and risk factors for unfavorable clinical outcomes: results of a hospital-based study in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol*. 2013; 51 (5): 1465–73.
19. Mascart G, Delmée M, Van Broeck J, et al. Impact of ribotype 027 on *Clostridium difficile* infection in a geriatric department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32 (9): 1177–82.
20. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22 Suppl 4: 63–81.
21. Fehér C, Mensa J. A comparison of current guidelines of five international societies on *Clostridium difficile* infection management. *Infect Dis Ther*. 2016; 5 (3): 207–30.
22. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 Suppl 2: 1–26.
23. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011; 364 (5): 422–31.

24. Cornely DA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (4): 281–9.
25. Cornely DA, Miller MA, Louie TJ, et al. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2012; 55 Suppl 2: 154–61.
26. Louie TJ, Miller MA, Crook DW, et al. Effect of age on treatment outcomes in *Clostridium difficile* infection. *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61 (2): 222–30.
27. Zilberberg MD, Shorr AF, Jesdale WM, et al. Recurrent *Clostridium difficile* infection among Medicare patients in nursing homes: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (10): e6231.
28. Rao K, Safdar N. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Med.* 2016; 11 (1): 56–61.
29. Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection—fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45 (7): 899–908.
30. Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, et al. Successful resolution of recurrent *Clostridium difficile* infection using freeze-dried, encapsulated fecal microbiota; pragmatic cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112 (6): 940–7.
31. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2017; 376 (4): 305–17.
32. Xie C, Li J, Wang K, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2015; 13 (2): 128–34.
33. Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, et al. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31 (1): 21–7.
34. Longtin Y, Paquet-Bolduc B, Gilca R, et al. Effect of detecting and isolating *Clostridium difficile* carriers at hospital admission on the incidence of *C. difficile* infections. *JAMA. Intern Med.* 2016; 176 (6): 796–804.
35. Marshall L, Peasah S, Stevens GA. *Clostridium difficile* infection in older adults: systematic review of efforts to reduce occurrence and improve outcomes. *Consult Pharm.* 2017; 32 (1): 24–41.
36. Chopra T, Goldstein EJ. *Clostridium difficile* infection in long-term care facilities: a call to action for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2015; 60 Suppl 2: 72–6.

Irena Grmek Košnik¹, Monika Ribnikar², Kristina Orožen³, Irena Krotec⁴,
Mateja Blaško Markič⁵, Tatjana Freljih⁶

Izbruhi črevesnih nalezljivih bolezni v domovih starejših občanov v Sloveniji

Outbreaks of Acute Gastroenteritis in Retirement Homes in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: črevesne nalezljive bolezni, izbruh

V letu 2016 smo v Sloveniji obravnavali 79 izbruhov črevesnih obolenj, od tega kar 36 izbruhov v domovih starejših občanov. Raziskave izbruhov smo vodili po enotni metodologiji. Opisali smo izbruh, popisali dejavnike, ki so prispevali k okužbi, in podali priporočila higienskih ukrepov. Pri delu smo uporabljali metode opisne epidemiologije in študijo primerov s kontrolami. Primeri so bili oskrbovanci in zaposleni, ki so imeli med 1. 1.–31. 12. 2016 akutno drisko ter najmanj enega od kliničnih znakov, kot so vročina, bruhanje, slabost, glavobol in bolečine v trebuhu. Kontrole so predstavljale osebe, ki v času izbruha niso imele kliničnih znakov črevesnega obolenja. Blato prvih primerov obolelih v izbruhu smo pregledali na patogene bakterije, viruse in parazite. Kar v 26 primerih (75%) izbruhov v domovih starejših občanov so bili povzročitelji norovirusi, v enem izbruhu smo kot povzročitelje zaznali noroviruse in rotaviruse skupaj, v treh izbruhih rotaviruse (11%) in v štirih izbruhih sapoviruse (11%), ki v drugih skupnostih niso povzročili izbruhov oz. jih nismo zaznali. Starostniki so občutljiva populacija, pri kateri je potek izbruha črevesne nalezljive bolezni praviloma težji, izhodi pa so manj ugodni. Prav zato so ukrepi preprečevanja prenosa in obvladovanje izbruhov v tej populaciji pacientov še toliko bolj pomembni.

¹ Doc. dr. Irena Grmek Košnik, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; Delovna skupina za nalezljive bolezni, Območna enota Kranj, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; irena.grmek.kosnik@nlzoh.si

² Monika Ribnikar, dipl. san. inž., Delovna skupina za nalezljive bolezni, Območna enota Kranj, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; monika.ribnikar@nijz.si

³ Kristina Orožen, dr. med., Delovna skupina za nalezljive bolezni, Območna enota Kranj, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; kristina.orozen@nijz.si

⁴ Irena Krotec, dr. med., Delovna skupina za nalezljive bolezni, Območna enota Kranj, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; irena.krotec@nijz.si

⁵ Mateja Blaško Markič, dipl. san. inž., Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana; mateja.blasko@nijz.si

⁶ Tatjana Freljih, dr. med., Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana; tatjana.freljih@nijz.si

ABSTRACT

KEY WORDS: acute gastroenteritis, outbreak

In 2016, 79 outbreaks of acute gastroenteritis were reported in Slovenia of which 36 outbreaks occurred in retirement homes. We analyzed the outbreaks with a common methodology; we described the outbreak, identified the factors associated with contracting infection, and recommended control measures. We relied on methods of descriptive epidemiology and conducted a case-control study among residents. We defined a case in the outbreak as a resident or staff member of the retirement home with acute diarrhea and at least one of the following symptoms: fever, vomiting, nausea, fatigue, headache, and abdominal pain between 1. 1. 2016 and 31. 12. 2016. Controls had no gastrointestinal symptoms during the outbreak period. Stool specimens of the first few cases of the outbreak were tested for enteric pathogenic bacteria, viruses, and parasites. In 26 cases (75%) of outbreaks in elderly homes, the agents were noroviruses, in one outbreak noroviruses and rotaviruses were detected jointly, in three outbreaks we detected rotaviruses (11%), and in four outbreaks sapoviruses (11%). The latter did not cause outbreaks in other communities or we were not able to detect them. The elderly are more sensitive and the course of outbreaks of intestinal infectious diseases in this population is generally more severe with less favorable outcomes. Prevention measures and outbreak management are therefore of utmost importance in this population of patients.

UVOD

Črevesne nalezljive bolezni (ČNB) povzročajo različni povzročitelji (virusi, bakterije, glive in paraziti). Najpogostejši povzročitelji so norovirusi, rotavirusi in adenovirusi. Od patogenih črevesnih bakterij so najpogostejše okužbe s kampilobaktrom, salmonelo in patogenimi sevi bakterije *Escherichia coli*. Pogosta je tudi zastrupitev s toksini bakterije *Staphylococcus aureus*. Okužba s paraziti je manj pogosta (1). Povzročitelje ČNB človek zaužije s hrano, vodo ali pa si jih zanese v usta z umazanimi rokami. Mikrobi se tako nekaj časa izločajo z blatom obolelega. Ko bolnik okreva, izločanje mikrobov praviloma ne preneha, ampak se nadaljuje še nekaj dni do mesecev. Z bolnika ali klicenosca se povzročitelj vrača v okolje, v higiensko neurejenih razmerah se okužba zlahka širi na zdrave osebe. Z nekaterimi povzročitelji so lahko okužene tudi živali, ki ne kažejo znakov obolenja, vendar povzročitelje lahko prenašajo na ljudi. Informativni odmerik pri črevesnih virusnih

okužbah je za razliko od večine bakterijskih okužb nizek. Za okužbo je torej potrebna majhna količina virusov (1–4). Ob izbruhih norovirusnih drisk lahko zato zbolijo cele skupine varovancev domov za starejše občane (DSO) ali vsi družinski člani (5, 6).

Dokazano je, da so starostniki dovzetnejši za okužbe s ČNB. Pri njih lahko pričakujemo tudi resnejše izhode zdravljenja. Zaradi specifične populacije starostnikov, ki imajo povečini eno ali več kroničnih bolezni, je lahko potek teh okužb težji ali celo življenjsko ogrožujoč. Med najbolj pogostimi okužbami, ki v bolnišnicah in ustanovah za kronično nego povzročajo izbruhe, so črevesne virusne okužbe (2–4).

Etiologija izbruhov humanih gastroenteritsov ni vedno opredeljena. V literaturi smo našli podatek, da tudi v razvitih državah 25 % izbruhov ostaja neopredeljenih. Moore in sodelavci predvidevajo, da k nerazrešenim primerom prispevajo predvsem novi virusi, pri čemer bodo molekularne metode sekveniranja omogočile njihovo

prepoznavo (7). Tudi v naših laboratorijih je pomembno, katere teste uporablja laboratorij, ki izvaja mikrobiološko diagnostiko. V kolikor ostaja zgolj na starih testih, seveda ne more dokazati povzročiteljev, ki v testu niso zajeti, a so potencialno možni povzročitelji.

Izbruhe povzročajo večinoma okužbe z norovirusi, rotavirusi, v manjši meri adenovirusi, astrovirusi in sapovirusi. Po podatkih iz literature so norovirusi povzročitelji kar 50 % vseh primerov izbruhov in več kot 90 % epidemičnih gastroenteritisov, ki jih ne povzročajo bakterije. V razvitih državah se večina izbruhov pojavlja v bolnišnicah, domovih za kronično nego, vrtcih, šolah in restavracijah (5). V preteklosti smo za izbruhe krivili kontaminirano hrano, sedaj pa je znano, da je glavni vir za širjenje okužb prenos z osebe na osebo (8).

IZBRUHI ČREVESNIH NALEZLJIVIH BOLEZNI

Izbruhi vseh ČNB so leta 2016 predstavljali 73 % vseh prijavljenih izbruhov (79 izbruhov) (1). Od teh izbruhov se je večina (45,6 % izbruhov) pojavila v DSO. Najpogostejši način prenosa je bil kontaktni. Med povzročitelji so bili najpogostejši virusi, med katerimi je bil najpogostejši norovirus, ki je povzročil 51 izbruhov (64,5 %), od tega v DSO 26 izbruhov oz. 50,9 %. V štirih izbruhih sta bila povzročitelja hkrati oba, norovirus in rotavirus, od tega en izbruh v DSO (25 %), v petih izbruhih samo rotavirus, v štirih izbruhih pa je bil kot povzročitelj potrjen sapovirus.

V izbruhih ČNB in zoonoz je v letu 2016 skupno zbolelo 3.911 oseb, kar predstavlja 85,5 % zbolelih v vseh izbruhih leta 2016 (1). Pogosteje so zbolele ženske (67 %). Izbruhi ČNB so se pojavljali skozi celo leto. V zadnjih mesecih leta je bilo prijavljenih veliko izbruhov, ki jih je povzročil norovirus. Do umiritve je prišlo, ko se je začela sezona gripe. Hospitaliziranih je bilo 36 oseb, umrl ni nihče (tabela 1).

Izbruhi črevesnih nalezljivih bolezní po načinu prenosa

Prenos s hrano

V letu 2016 je bilo prijavljenih šest izbruhov ČNB, pri katerih je prenos povzročitelja verjetno potekal s hrano in smo jih uvrstili v skupino »zastrupitve s hrano«. V štirih primerih je bil povzročitelj zastrupitve histamin v tunini (tunina solata, zrezki). Nobeden od omenjenih izbruhov histaminske zastrupitve se ni zgodil v DSO.

V enem od dveh verjetnih izbruhov z živili, kjer ni bil dokazan povzročitelj niti pri bolnikih, niti v živilih, so se prebavne težave pojavile samo pri varovancih DSO, ki so uživali tekočo kašasto hrano, kar je posredno kazalo na prenos povzročitelja preko zaužite hrane.

V vseh šestih izbruhih okužb s hrano je zbolelo 88 oseb, ena oseba je bila hospitalizirana, nobena oseba ni umrla, od tega je v izbruhu v DSO zbolelo 37 oseb (42 %).

Prenos z vodo

V letu 2016 sta bila prijavljena dva hidrična izbruha. V obeh hidričnih izbruhih skupaj je zbolelo 405 oseb, ena oseba je bila hospitalizirana, umrl ni nihče. V omenjenih dveh hidričnih izbruhih niso bili vključeni oskrbovanci in zaposleni v DSO.

Kontaktno-aerogeni prenos

Med kontaktno-aerogenimi izbruhi so bili tudi v letu 2016 najpogostejši povzročitelji norovirusi (slika 1, slika 2). Večina izbruhov norovirusnih okužb se zgodi zaradi okuženih oseb, ki širijo okužbo na druge. Do izbruha lahko pride tudi preko okužene hrane ali vode. V ZDA približno 50 % vseh izbruhov, ki se prenašajo s hrano, povzročijo norovirusi. Do okužbe živil lahko pride na katerikoli točki prehranske verige (proizvodnja, prevoz, obdelava, priprava) (5).

Tako kot drugod po svetu je tudi v Sloveniji največ izbruhov norovirusov v DSO in v bolnišnicah. Do vnosa virusa v okolje pride preko okuženih bolnikov, varovancev,

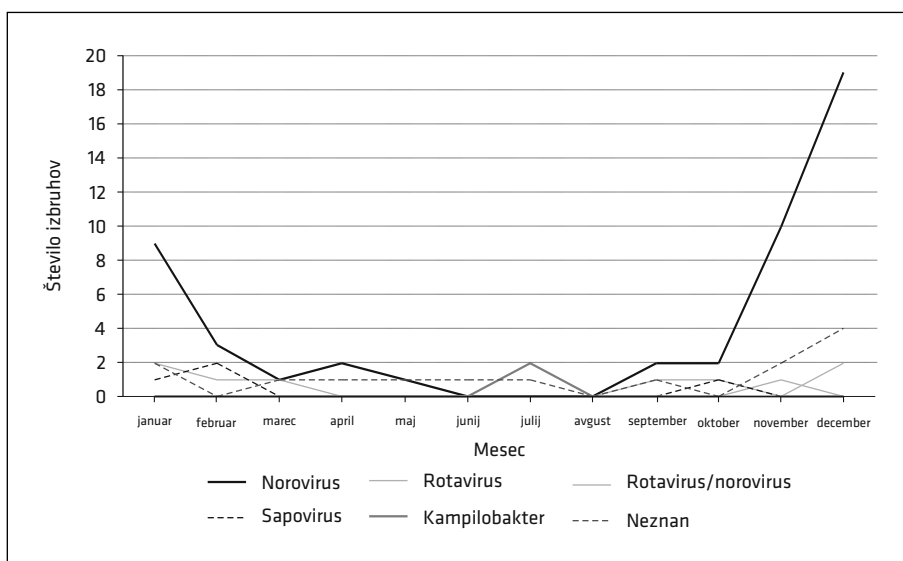
Tabela 1. Izbruhi črevesnih nalezljivih boleznih v Sloveniji v letu 2016. *C. jejuni* – *Campylobacter jejuni*, DSO – dom starejših občanov, I – izpostavljeni, Z – zboleli, H – sprejeti v bolnišnico, U – umrli.

Skupina	Bolezen	Način prenosa	Povzročitelj	Število izbruhov v DSO/vsi izbruhi	I	Z	H	U
Črevesne nalezljive bolezni in zoonoze	noroviroza/ rotaviroza	kontakt	norovirus/rotavirus	1/4	766	148	5	0
	noroviroza	kontakt in kapljični	norovirus	26/51	19.393	2.660	29	0
	rotaviroza	kontakt	rotavirus	3/5	1.140	136	2	0
	črevesna virusna okužba	kontakt	sapovirus	4/4	887	185	0	0
kampilobakterioza	kontakt	<i>C. jejuni</i>		0/1	38	26	1	0
	živilo/kontakt	<i>C. jejuni</i>		0/1 ^a	6	5	0	0
neopredeljen gastroenterokolitis	kontakt	neznan		2/14	4.577	821	5	0
				36/79	26.807	3.981	42	0

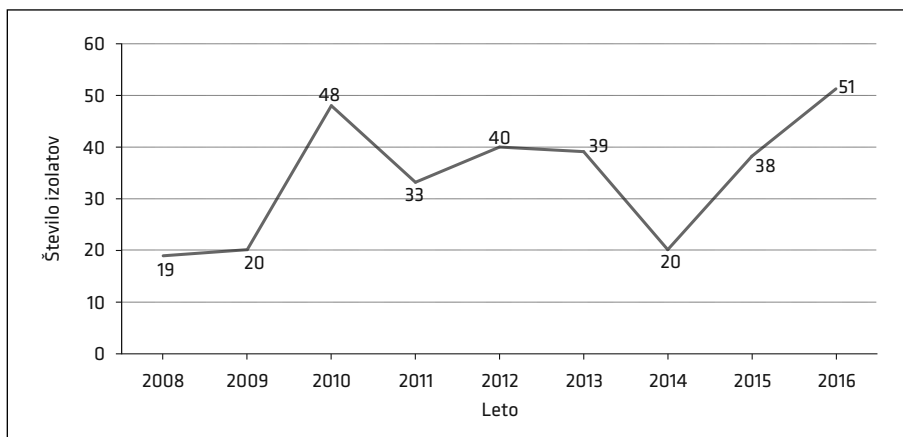
^a Indeksna primera, ki sta zbolela istočasno, sta se verjetno okužila preko živil, ostali primeri, ki pa so zboleli kasneje (družinski člani), pa preko kontakta s prvima primeroma.

osebja ali obiskovalcev s simptomi ali brez simptomov, lahko pa tudi preko okuženih živil. Virusi se izločajo z blatom okuženih ljudi in se prenašajo z rokami, živili, vodo, preko onesnaženih površin in kapljično pri bruhanju kakor tudi z neposrednim stikom človek-človek. Za okužbo je potrebno zelo majhno število virusnih delcev. Imunska zaščita ni trajna, zato lahko prihaja do ponavljajočih se okužb (9, 10).

Inkubacijska doba, čas od okužbe do prvih znakov obolenja, pri norovirozi je običajno 24–48 ur. Začetek bolezni je lahko nenaden ali pa se razvije postopno. Večina obolelih navaja slabost, bruhanje, drisko in trebušne krče, nekateri bolniki imajo tudi vročino, glavobol in bolečine v mišicah. To obolenje laično imenujemo »trebušna gripa«. Pri sicer zdravih osebah težave večinoma izzvenijo v enem do treh dneh. Okužba



Slika 1. Število izbruhov črevesnih nalezljivih bolezni po povzročitelju in mesecih v Sloveniji v letu 2016.



Slika 2. Število izbruhov, povzročenih z norovirusi, v Sloveniji, 2008–2016.

lahko poteka z resnimi simptomi pri manjših otrocih, starejših in hospitaliziranih osebah. Zdravniško oskrbo potrebuje 10 % zbolelih, nekateri celo hospitalizacijo (9).

V letu 2016 je bilo največ izbruhov z norovirusi v DSO (26 izbruhov), v bolnišnicah (štirje izbruhi), v osnovni šoli (trije izbruhi), po en izbruh v vrtcu, v osnovni šoli skupaj z vrtcem, dva izbruha v socialno-varstvenih zavodih, centru za izobraževanje (dva izbruha) in na izletu (en izbruh).

Zbolelo je 2.660 oseb, 29 oseb je bilo hospitaliziranih, umrl ni nihče. Od tega je v DSO zbolelo 1.941 (73%) oseb, devet oseb (31 %) je bilo hospitaliziranih.

Vsi štirje izbruhi sapoviroz so se zgodili v DSO. V izbruhih sapoviroz je zbolelo 169 oskrbovancev in 16 zaposlenih od 887 izpostavljenih. Sapovirusi povzročajo akutno obliko gastroenteritisa pri ljudeh, ki imajo zaradi različnih razlogov oslabiljen imunski sistem. Bolezen je pogostejša v hladnejših mesecih. Izvor okužbe je človek, ki izloča virus z blatom. Človek je najbolj kužen v času bolezni. Virus se v blatu bolnika izloča še nekaj dni po prenehanju klinične slike, v iztrebkih ljudi so dokazali RNA še tri tedne po prenehanju kliničnih znakov. Prenos okužbe je fekalno-oralen. Najpogostejše se okužbe pojavljajo kot izbruhi pri otrocih v vrtcih in osnovnih šolah enakomerno preko celega leta. Pogosto pa je širjenje tudi v bolnicah in drugih ustanovah. Inkubacijska doba pri kalicivirusih, med katere spada tudi sapovirus, je 12–48 ur. Akutna bolezen traja 4–78 ur. Za obolenje sta značilna bruhanje in povišana telesna temperatura, ki se pojavita nekaj ur pred nastopom driske. Predhodno zdravi ljudje si opomorejo v enem do treh dneh, pri starostnikih se driska lahko podaljša za nekaj dni. Pri sapovirusnem gastroenteritisu so simptomi večinoma milejši kot pri norovirusnem, bolnišnično zdravljenje večinoma ni potrebno (6–10).

Najpomembnejši ukrep je temeljito umivanje rok. Pri negovanju starostnikov v DSO

je pomembno dosledno razkuževanje rok. V primeru virusnih okužb je treba uporabljati virucidno razkužilo za roke. Razkuževanje ni pomembno samo pri negi starostnikov, ampak tudi pri vstopu in izstopu iz doma. Ker za okužbo zadostuje že 10–100 virusov in ker so virusi v okolju stabilni, je za preprečevanje širjenja okužb pomembno znižati tveganje za okužbo (1). Tveganje za izbruhe lahko torej znižamo z dosledno higieno rok, pravilnim odstranjevanjem iztrebkov, izbruhanin, čiščenjem in razkuževanjem kontaminiranih predmetov in perila. Pri delu je treba paziti, da ne pride do ustvarjanja aerosolov. V kolikor do aerosolov pride, moramo uporabiti zaščitne maske in prostor prezračiti. Vse kužne predmete je treba pospraviti v plastične vreče in poslati v pralnico. Ljudje z gastroenteritisom ne bi smeli delati s hrano še 40–72 ur po ozdravitvi. Pomembno je tudi razkuževanje potencialno kužnih površin (1, 2).

V skupini izbruhov ČNB smo v letu 2016 obravnavali 13 izbruhov, pri katerih povzročitelj ni bil ugotovljen. Dva od izbruhov, v katerih nismo uspeli dokazati povzročitelja, sta se zgodila v DSO.

ZAKLJUČEK

Zdravniki se zavedamo, da so starostniki ranljiva populacija, pri kateri je potek ČNB težji, po drugi strani pa je zaradi demence in osebnostnih sprememb varovancev higienске ukrepe težje izvajati. Potrditev povzročitelja pomembno vpliva na naše odločitve pri nadaljnjem podajanju navodil o preprečevanju prenosa okužbe. Epidemiologi in klinični mikrobiologi si želimo čim manj nepotrjenih izbruhov, kar bomo dosegli le z dobrim sodelovanjem, stalnim usposabljanjem ter čim boljše in zanesljivejše mikrobiološko diagnostiko. Hkrati pa si želimo tudi dobro sodelovanje z osebjem DSO, ker bomo le tako lahko izbruhe omejili z izvajanjem pravočasnih preventivnih ukrepov.

LITERATURA

1. Logar M, Zakotnik B. Okužbe prebavil. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014/2015. p. 335–44.
2. Mathei C, Niclares L, Suetens C, et al. Infections in residents of nursing homes. *Infect Dis Clin North Am.* 2007; 21 (3): 761–72.
3. Trop Skaza A, Beskovnik L, Zohar Ceretnik T. Outbreak of rotavirus gastroenteritis in a nursing home, Slovenia, December 2010. *Euro Surveill.* 2011; 16 (14). pii: 19837.
4. Subelj M, Ucakar V. An outbreak of acute gastroenteritis associated with group A Rotavirus in long-term care facility in Slovenia. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2015; 127 (11–12): 415–20.
5. Patel MM, Hall AJ, Vinje J, et al. Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol.* 2009; 44 (1): 1–8.
6. Oka T, Wang Q, Katayama K, et al. Comprehensive review of human sapoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28 (1): 32–53.
7. Moore NE, Wang J, Hewitt J, et al. Metagenomic analysis of viruses in feces from unsolved outbreaks of gastroenteritis in humans. *J Clin Microbiol.* 2015; 53 (1): 15–21.
8. Gaspard P, Ambert-Balay K, Mosnier A, et al. Burden of gastroenteritis outbreaks: specific epidemiology in a cohort of institutions caring for dependant people. *J Hosp Infect.* 2015; 91 (1): 19–27.
9. Poljšak Prijatelj M, Zimšek Mijovski J. Kalicivirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. *Medicinska virologija.* Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 251–60.
10. Stayer A, Naglič T, Kolenc M, et al. Novosti na področju virusnih okužb prebavil. In: Petrovec M, ed. *7. Baničevi dnevi: okužbe prebavil.* Med Razgl. 2015; 54 Suppl 2: 93–102.

Maja Bombek Ihan¹, Vesna Breznik², Maja Rupnik³

Mikrobiološka obravnava kronične rane

Microbiological Management of Chronic Wounds

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična rana, mikrobiologija rane, tkivna biopsija, odvzem brisa rane, mikrobná populacija kronične rane

Kronične rane s staranjem prebivalstva postajajo naraščajoč socialno-ekonomski problem, bolnikom pa močno zmanjšujejo kakovost življenja. Stroka je deljena glede večine faz mikrobiološke obravnave kroničnih ran. V prispevku povzemamo mikrobiologijo kroničnih ran ter osvetljujemo ključna vprašanja njihove mikrobiološke obravnave. Kot najprimernejša kužnina se še vedno navaja tkivna biopsija, glede na številne raziskave pa so se tudi ustrezno odvzeti brisi izkazali za strokovno upravičene, kar so pokazali tudi rezultati primerjave v našem laboratoriju. Pri večini okužb kroničnih ran je udeležena mešana populacija aerobnih in anaerobnih bakterij. Kot najpogostejši in najpomembnejši za upočasnjeno celjenje ran se navajajo *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* in β -hemolitični streptokoki, v sinergiji z drugimi pogostimi kolonizatorji in anaerobi. Iskanje posameznih anaerobov iz brisov bistveno podaljša, oteži in podraži preiskavo ob majhni dodani vrednosti in je zato vprašljivo.

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic wound, wound microbiology, tissue biopsy, taking swab culture, microbial population of chronic wound

Chronic wounds represent an important social and health care problem, especially with ageing population worldwide, and they strongly reduce patients' quality of life. There are conflicting opinions regarding most of the procedures in microbiological wound management. In this paper we review chronic wound microbiology and highlight current opinions about its management. Tissue biopsy is still considered the gold standard of wound culture, however, several studies suggest that properly taken swabs yield results comparable to those of tissue biopsy. The results of the comparison we conducted in our laboratory corroborate these conclusions. Most chronic wound infections involve mixed populations of both aerobic and anaerobic microorganisms, with *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and β -hemolytic streptococci being the most important pathogens. Microbial synergy may increase the pathogenic effect. Identifying individual anaerobes from swabs increases time, labour, and the cost of microbiological investigation with little added value and is therefore questionable.

¹ Maja Bombek Ihan, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor; maja.bombek@nizoh.si

² Asist. Vesna Breznik, dr. med., Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Red. prof. dr. Maja Rupnik, univ. dipl. biol., Oddelek za mikrobiološke raziskave, Center za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor; Katedra za mikrobiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

UVOD

Kronične rane zaradi počasnega celjenja predstavljajo velik problem tako za bolnika kot za njegovo družino, zdravstveno ustanovo in celotno družbo. Za bolnika so predvsem boleče in stresne ter močno zmanjšujejo kakovost življenja. Za družbo pa predstavljajo velik socialno-ekonomski problem, saj naj bi za stroške obravnave in zdravljenja po nekaterih ocenah razvite države potrošile 2–3 % zdravstvenega proračuna (1). S staranjem prebivalstva se incidenca kroničnih ran še povečuje.

Ob kliničnih znakih okužbe rane zdravniki pogosto odzamejo kužnine za mikrobiološke preiskave. Vendar so v stroki mnenja glede skoraj vsake faze mikrobiološke obravnave deljena – ali je jemanje kužnin sploh potrebno, kakšno kužnino odvzeti, kdaj in na kak način, kako kužnino transportirati v laboratorij in katere so ustrezne preiskave. Prav tako ni soglasja glede interpretacije rezultatov preiskave, zlasti katere bakterije naj se sporoča v izvid. Lečeči zdravniki od mikrobiološkega izvida pričakujejo, da daje dokončno informacijo o tem, ali je rana okužena in kateri so povzročitelji, vendar izvid mnogokrat navaja tudi bakterije, ki so v rani predvsem kolonizatorji, dodani antibiogrami za posamezne bakterije pa so lahko tudi zavajajoči in vodijo v nepotrebno zdravljenje (2). V prispevku smo poskušali zbrati odgovore na nekaj najpomembnejših »večnih« vprašanj, vključili pa smo tudi rezultate primerjave dveh najpogostejših metod – brisa in tkivne biopsije golenske razjede pri starostnikih v našem laboratoriju.

KRONIČNA RANA - OPREDELITEV IN VZROKI ZA NECELJENJE

Običajno se rane zacelijo v enem do dveh tednih. Kronična rana je v osnovi vsaka rana, ki se iz različnih vzrokov ne zaceli v pričakovanem času (2, 3). Večina avtorjev v zadnjih letih se izogiba bolj natančno opredeljenemu času celjenja, v literaturi pa je naveden

čas od tri pa vse do osem tednov (4, 5). Vendar pa se izraz kronična rana v praksi najpogosteje uporablja za razjede zaradi pritiska, venske ali arterijske golenske razjede, razjede diabetičnega stopala in onkološke rane.

Celjenje rane je zapleten proces, pri katerem se koža po poškodbi zapre in obnovi sama po sebi. Ne glede na tip rane predstavlja celjenje sosledje zapletenih procesov, ki se med seboj prepletajo in dopolnjujejo. Delitev v faze celjenja v osnovi predstavlja proces: 1. hemostaze, 2. vnetne faze, 3. proliferativne faze in 4. faze diferenciacije in remodeliranja (2, 5). Celjenje se zaključí z epitelizacijo. Trajanje procesa celjenja je lahko različno pri različnih vrstah ran in se lahko razlikuje od osebe do osebe ter glede na dejavnike, ki spodbujajo ali zavirajo proces celjenja. Vzroki za zapoznelo celjenje so lahko številni, tako sistemski kot lokalni. Med sistemskimi dejavniki so najpomembnejši: okvarjena arterijska ali venska cirkulacija, presnovne bolezni (sladkorna bolezen), periferna nevropatija, starost in prehranski status bolnika, druge pridružene bolezni, psihosocialni in imunski status bolnika. Med lokalnimi dejavniki pa so pomembni: mehanizem nastanka rane, površina, globina, lokacija, okužba ali kritična kolonizacija rane z mikroorganizmi, prisotnost tujkov v rani (2).

Za kronične rane je značilno, da se celjenje pogosto ustavi v fazi vnetja ali pa v proliferativni fazi (3, 5).

MIKROBIOLOGIJA KRONIČNE RANE

Kontaminacija in kolonizacija

Izpostavljeno podkožno tkivo predstavlja substrat za naselitev zelo raznovrstnih mikroorganizmov in če je prizadeto tkivo tudi ishemično, hipoksično ali nekrotično, gostitelj ev imunski odziv pa zmanjšan oz. okvarjen, se ustvarijo optimalni pogoji za razmnoževanje bakterij (2). Mikroorganizmi, ki kontaminirajo in kolonizirajo rane,

izvirajo iz treh glavnih virov: iz okolja (mikroorganizmi v zraku), z okolišnje kože (kožna mikroflora – stafilokoki, mikrokoki, kožni difteroidi, propionibakterije) ali pa so endogenega izvora s sluznic (prvenstveno sluznice prebavil, ust, žrela ter spolovil). Mikrobiota teh sluznic je raznovrstna in številna in je vir velike večine mikroorganizmov, ki kolonizirajo rane (6).

Kritična kolonizacija in okužba

Kritična kolonizacija je opredeljena kot stopnja kolonizacije, ko se mikroorganizmi v rani razmnožujejo in so pritrjeni na celice in strukture v rani ter zavirajo celjenje rane, vendar klasični znaki okužbe ob tem še niso izraženi (7). Kritično število mikroorganizmov v rani, nad katerim govorimo o okužbi, je 10^5 /ml ali g tkiva (2, 7). Do okužbe pride, ko virulenci dejavniki enega ali več mikroorganizmov v rani premagajo gostiteljevo obrambo, prodrejo v tkivo in se razširjajo, kar vzbudi vrsto lokalnih in sistemskih odzivov (2). Napredovanje rane v fazo okužbe je odvisno od več dejavnikov, vključno z vrsto, mestom, velikostjo in globino rane, stopnjo onesnaženja, prekrvljenostjo rane, splošnim zdravjem in imunskim statusom bolnika, mikrobnim bremenom ter skupno ravno virulence prisotnih vrst mikroorganizmov (2). Opredelitev okužbe rane naj bi bila klinična na podlagi znakov in simptomov vnetja, kot so rdečina, oteklina, bolečina, toplota, močnejši eksudat in vonj (2, 7). Vendar pri kroničnih ranah odsotnost kliničnih znakov okužbe ne izključuje (2, 8, 9). Pri večini okužb kroničnih ran je udeležena mešana populacija aerobnih in anaerobnih bakterij.

USTREZNE KUŽNINE – TKIVNA BIOPSIJA ALI BRIS?

Kužnine za mikrobiološko preiskavo pridobimo s tkivno biopsijo, z brisom ali igelno aspiracijo. Čeprav je že nekaj zadnjih desetletij zlati standard tkivna biopsija, je zaradi hitrega in enostavnega odvzema bris pogo-

stejši vzorec. Na podlagi številnih primerjalnih raziskav že več desetletij potekajo razprave o primernosti ene ali druge kužnine za ugotavljanje kritične kolonizacije ali okužbe rane. Standardna navodila za mikrobiološke postopke še vedno bolj priporočajo tkivno biopsijo kot bris, kljub mnogoštevilnim raziskavam, ki dokazujejo, da so rezultati preiskav s pravilno odvzetimi brisi dobro primerljivi s tistimi iz tkivnih biopsij (2, 10–14). Tkivne biopsije pa so dokazano bolj primerne, kadar gre za okužene kronične rane z razvitim osteomielitom (13). Glede na to, da je za izvajanje biopsij potreben zdravnik, da je metoda tehnično in časovno zahtevnejša, invazivna, bolj boleča in stresna za bolnika, stroški pa so višji, menimo, da so pravilno odvzeti brisi strokovno in cenovno upravičeni (2, 15).

Odvzem brisa rane

Pravilen način odvzema je ključnega pomena za pridobivanje optimalnih informacij o mikrobiološki združbi v rani. Vrsta kliničnih raziskav je pokazala, da kronične rane niso homogeno kolonizirane, tako da lahko različne tehnike brisov in različna mesta odvzema vodijo do povsem drugačnih rezultatov (16). Trenutno se najbolj priporoča Levinova tehnika, ki dosegata 91 % občutljivost in 57 % specifičnost, vendar več raziskovalcev poudarja, da idealne tehnike za odvzem brisov pravzaprav ni (3, 6, 16–18).

Postopek

Če je možno, odvezamo bris pred pričetkom antibiotičnega zdravljenja. Pred odvzecom si pripravimo potrebno opremo (nesterilne rokavice, 10 ml brizgo, napolnjeno z 0,9 % NaCl, sterilne zložence, bris s transportnim gojiščem in ustrezno oblogo za rano). Po razkuževanju rok si nadenemo rokavice in izperemo rano s pripravljeno brizgo ter nežno obrišemo z zložencem. Poiščemo 1 cm² področje čistega živega tkiva in po njem rotiramo z brisom, ogibajoč se vsakršnega nekrotičnega tkiva. Ob tem

izvajamo rahel pritisk, da se izloči čim več negnojne tekočine iz rane. Bris damo v transportno gojišče, rano pa oskrbimo do konca. Skupaj z izpolnjenim spremnim listom ga čim prej odpremimo v laboratorij (7).

ANALIZA – DOLOČANJE ANAEROBNIH BAKTERIJ ALI NE?

Glede na to, da je na sluznicah, ki so glavni vir kolonizirajočih bakterij ran, kar 90–99 % anaerobnih bakterij, bi pričakovali, da bodo zaradi hipoksičnega okolja kroničnih ran le-te odigrale najpomembnejšo vlogo pri njihovi kolonizaciji. Vendar pa še vedno velja mnenje, da so aerobne in fakultativno anaerobne patogene bakterije, kot so *S. aureus*, *P. aeruginosa* in β -hemolitični streptokoki, glavni vzroki okužbe in upočasnjenega celjenja tako akutnih kot kroničnih ran (2). Tako mnenje se je oblikovalo na podlagi objavljenih literature in številnih raziskav, ki so preiskovale vlogo mikroorganizmov pri celjenju ran, pri katerih pa so kultivacijo in izolacijo anaerobov izvajali redko ali celo opuščali. V raziskavah, kjer so rane preiskovali z ustreznimi mikrobiološkimi metodami, pa ugotavljajo, da anaerobi predstavljajo pomemben delež mikrobne populacije tako akutnih kot kroničnih ran, vendar pri teh raziskavah niso specifično preiskovali vpliva mikroorganizmov na celjenje ran. Bowler in sodelavci tako pri pregledu raziskav s podrobnimi mikrobiološkimi analizami koloniziranih (neokuženih) ran ugotavljajo, da anaerobi predstavljajo v povprečju 38 % celokupnega števila izolatov na raziskavo (22–62 %), pri raziskavah okuženih ran pa je ta delež 48 % (2). Podobno je bilo pri pregledu specifičnih raziskav razjed goleni, kjer je bil delež anaerobov pri neokuženih 36 % in pri okuženih 49 % (19).

Neprepoznavanje prisotnosti anaerobov v ranah ima lahko več razlogov, med njimi je pa najbrž eden pomembnejših ta, da je v primerjavi z aerobnimi in fakultativno anaerobnimi bakterijami izolacija in identifikacija anaerobov zamudna, težja in dražja

ter s tem prezahtevna za mnogo diagnostičnih mikrobioloških laboratorijev. Glede na dejstvo, da so anaerobi v kronični rani zelo pogosto prisotni, upočasnjeno celjenje rane pa je bolj verjetno posledica prisotnosti bolj patogenih aerobnih in fakultativno anaerobnih bakterij oz. sinergije med njimi in anaerobi, je iskanje posameznih anaerobov v brisih verjetno manj smiselno (2). Drugače pa je pri tkivnih biopsijah, še posebej ob prisotnem osteomielitisu, kjer je natančno opredeljevanje prisotnih bakterij bolj na mestu.

PRIMERJAVA REZULTATOV TKIVNE BIOPSIJE IN BRISA GOLENSKIH RAZJED PRI STAROSTNIKI V NAŠEM LABORATORIJU

V času od aprila do junija 2017 smo v našem laboratoriju analizirali parne vzorce tkivnih biopsij in brisov, odvzetih na Oddelku za dermatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, v sklopu večje raziskave, ki poteka v sodelovanju z omenjenim oddelkom in Oddelkom za medicinske raziskave v naši instituciji, kjer bodo iz parnih vzorcev opravili še molekularno analizo vzorcev z genskim sekvenciranjem.

Preiskali smo parne vzorce 37 bolnikov nad 65. letom starosti s kritično kolonizirano ali okuženo golensko razjedo. Brisi so bili odvzeti po Levinovi metodi, tkiva pa s *punch* biopsijo. V laboratoriju smo vzorce kvalitativno analizirali po standardnem postopku. Tkiva smo pred nacepivitvijo homogenizirali. Iz brisov smo izolirali skupno 116 bakterij (povprečno 3,13 na bolnika), iz tkiv pa 135 (povprečno 3,64 na bolnika). Če pri tkivih odštejemo anaerobne izolate (18 izolatov), ki jih v brisih nismo iskali, pa je številka skoraj enaka – 117. Delež ujemanja izolatov v parnih vzorcih je znašal 78,4 % (oz. 91 izolatov). Anaerobe smo izolirali iz tkiv pri 27 % bolnikov, delež anaerobnih izolatov v tkivih pa je bil 13,3 % celokupnega števila izolatov, kar je precej manj od de-

ležev, opisanih v literaturi in navedenih v prejšnjem poglavju (2, 19). Vzrok za to je lahko v velikosti vzorcev tkiva, ki so bili zelo majhni (okrog 2 × 2 mm). Samo pri enem bolniku sta bila oba vzorca brez rasti, sicer pa so bili taki še trije tkivni vzorci. Zasto-

panost posameznih bakterij v vzorcih brisov in tkiv je prikazana v tabeli 1. Kot je opisano v literaturi, sta tudi v vzorcih v našem laboratoriju najpogosteje prisotna *S. aureus* in *P. aeruginosa*, nekaj manj pa β-hemolitični streptokoki.

Tabela 1. Zastopanost posameznih izolatov v vzorcih brisov in tkiv.

Brisi		Tkiva	
Izolat	število	izolat	število
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21	<i>Staphylococcus aureus</i>	19
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18
<i>Enterobacter cloacae</i>	9	<i>Corynebacterium striatum</i>	12
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	<i>Enterobacter cloacae</i>	7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	<i>Enterococcus faecalis</i>	6
<i>Corynebacterium striatum</i>	5	<i>Peptoniphilus harei</i>	6
<i>Proteus mirabilis</i>	5	<i>Proteus mirabilis</i>	6
<i>Serratia marcescens</i>	5	<i>Alcaligenes faecalis</i>	4
<i>Escherichia coli</i>	4	<i>Serratia marcescens</i>	4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	3	<i>Streptococcus agalactiae</i>	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> (G)	4
<i>Morganella morganii</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i> (G)	3	<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.	3
<i>Acinetobacter haemolyticus</i> , <i>Alcaligenes faecalis</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Fasciolooides magna</i> , <i>Helcococcus kunzii</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Anaerococcus</i> spp., <i>Providencia</i> spp.	2
<i>Citrobacter diversus</i> , <i>Enterococcus avium</i> , <i>Granulicatella adiacens</i> , <i>Myroides odoratimimus</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas putida</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Staphylococcus haemolyticus</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	1	<i>Achromobacter</i> spp., <i>Acinetobacter haemolyticus</i> , <i>Arthrobacter cummingsii</i> , <i>Citrobacter diversus</i> , <i>Enterococcus avium</i> , <i>Gemella</i> spp., <i>Klebsiella variicola</i> , <i>Myroides odoratimimus</i> , <i>Parabacteroides distasonis</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Staphylococcus hominis</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i> (A), <i>Trueperella bernardiae</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	1

ZAKLJUČEK

Kronične rane s staranjem prebivalstva postajajo naraščajoč socialno-ekonomski problem, bolnikom pa močno zmanjšujejo kakovost življenja. Mnenje v stroki je deljeno glede večine faz mikrobiološke obravnave kroničnih ran. Kot najprimernejša kužnina je zlati standard še vedno tkivna biopsija, glede na številne raziskave pa so se tudi pravilno odvzeti brisi izkazali strokovno upravičene, kar so pokazali tudi rezultati primerjave v našem laboratoriju. Še vedno ostaja

dilema, katere bakterije v kužninah kroničnih ran iščemo in sporočamo v izvid, da bo ta zdravniku v pomoč. Pri večini okužb kroničnih ran je udeležena mešana populacija aerobnih in anaerobnih bakterij. Iskanje posameznih anaerobnih bakterij v brisih po našem mnenju bistveno podaljša, oteži in podraži preiskavo, njihova vloga pri oviranju celjenja kronične rane pa ni natančno opredeljena, razen dejstva, da so zelo pogosto prisotni.

LITERATURA

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal care of chronic, non-healing, lower extremity wounds: A review of clinical evidence and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
2. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14 (2): 244–69.
3. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the treatment of chronic wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015; 4 (9): 560–82.
4. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, et al. Definitions and guidelines for the assessment of wounds and evaluation of healing. *Ostomy Wound Manage.* 2003; 49 (1): 44–53.
5. Alikadič N, Pirš B, Smrke DM. Kako doseči hitrejšo epitelizacijo in zacelitev kronične rane. In: Tomc D, ed. *Novosti pri zdravljenju kroničnih ran: dvodnevno strokovno srečanje z mednarodno udeležbo*; 2016 Feb 1–2; Portorož. Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana; c2016. p. 36–9.
6. Duerden BI. Virulence factors in anaerobes. *Clin Infect Dis.* 1994; 18 Suppl 4: 253–9.
7. Cross HH. Obtaining a wound swab culture specimen. *Nursing.* 2014; 44 (7): 68–9.
8. Reddy M, Gill SS, Wu W, et al. Does this patient have an infection of a chronic wound? *JAMA.* 2012; 307 (6): 605–11.
9. Gardner SE, Frantz RA, Troia C, et al. A tool to assess clinical signs and symptoms of localized infection in chronic wounds: development and reliability. *Ostomy Wound Manage.* 2001; 47 (1): 40–7.
10. PHE: UK Standards for Microbiology Investigations. Investigation of swabs from skin and superficial soft tissue infections [internet]. London: Public Health England; c2016 [citirano 2017 Sep 22]. Dosegljivo na: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-skin-superficial-and-non-surgical-wound-swabs/>.
11. American Society for Microbiology. *Wound/abscess and soft tissue cultures*. In: Leber AL, ed. *Clinical microbiology procedures handbook*. 4th ed. Washinton: ASM Press; 2016. p. 1–6.
12. Gjødsbøl K, Skindersoe ME, Christensen JJ, et al. No need for biopsies: comparison of three sample techniques for wound microbiota determination. *Int Wound J.* 2012; 9 (3): 295–302.
13. Bozkurt F, Gulsun S, Tekin R, et al. Comparison of microbiological results of deep tissue biopsy and superficial swab in diabetic foot infections. *J Microbiol Infect Dis.* 2011; 1 (3): 122–7.
14. Smith ME, Robinowitz N, Chauk P, et al. Comparison of chronic wound culture techniques: swab versus curetted tissue for microbial recovery. *Br J Community Nurs.* 2014; 19 Suppl 9: 22–6.
15. Bill TJ, Ratliff CR, Donovan AM, et al. Quantitative swab culture versus tissue biopsy: a comparison in chronic wounds. *Ostomy Wound Manage.* 2001; 47 (1): 34–7.
16. Al Ghazal P, Körber A, Klode J, et al. Evaluation of the Essen Rotary as a new technique for bacterial swabs: results of a prospective controlled clinical investigation in 50 patients with chronic leg ulcers. *Int Wound J.* 2014; 11 (1): 44–9.
17. Angel DE, Lloyd P, Carville K, et al. The clinical efficacy of two semi-quantitative wound-swabbing techniques in identifying the causative organism(s) in infected cutaneous wounds. *Int Wound J.* 2011; 8 (2): 176–85.
18. Rondas AA, Schols JM, Halfens RJ, et al. Swab versus biopsy for the diagnosis of chronic infected wounds. *Adv Skin Wound Care.* 2013; 26 (5): 211–9.
19. Bowler PG, Davies BJ. The microbiology of acute and chronic wounds. *Wounds.* 1999; 11 (4): 72–9.

Irena Milotić¹, Mitja Lenart², Matej Breznar³, Maja Drolc⁴, Federico Potočnik⁵, Aleksandra Krznar⁶

Vročina kot pokazatelj sepse pri starostnikih, zdravljenih na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje

Fever as an Indicator of Sepsis in Elderly Patients Hospitalised at the Department of Infectious Diseases and Febrile Conditions of the Celje General Hospital

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: starostniki, vročina, sepsa

IZHODIŠČA. Starost bolnika je dejavnik, ki bistveno zviša tveganje za sepsa in je hkrati vzrok za neznačilen oz. netipičen potek bolezni. Najbolj prepoznaven znak sepse je vročina, ki pa je pri starostnikih lahko odsotna. Običajno se zdravnike uči, da je najustreznejši čas za odvzem hemokultur ob povišani telesni temperaturi, kar ima za posledico, da pri starostniku brez vročine začetna diagnostična obdelava v bolnišnici hemokultur pogosto ne vključuje. V prispevku smo želeli preveriti število starostnikov, ki prebolevajo sepsa, četudi nimajo povišane telesne temperature. **METODE.** Analizirali smo podatke, ki smo jih pridobili iz računalniškega sistema BIRPIS21 za bolnike nad 65. letom, ki so bili v letu 2016 hospitalizirani na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje. Zaradi obsežnosti podatkov smo natančneje preučili vzorce 453 bolnikov. **REZULTATI.** Iz 2.368 posameznih hemokultur smo bakterije izolirali iz 314 (13,3 %) vzorcev. Za 11,3 % vseh hemokultur, odvzetih ob sprejemu, smo ocenili, da gre za kontaminacijo s kožno floro. Od 453 vzorčenih bolnikov jih je 393 (86,6 %) prebolevalo bakterijsko okužbo, od teh je imela skoraj polovica oz. 38,6 % septični potek (175 bolnikov). Povzročitelja smo opredelili pri 68 % seps, najpogosteje smo dokazali *Escherichia coli*. Ob sprejemu je bila pri 48 % bolnikov s sepsa zabeležena povišana telesna temperatura, 48,8 % jih povišane telesne temperature ni imelo, pri ostalih podatka o telesni temperaturi ni bilo navedenega. **ZAKLJUČKI.** Zgodnje prepoznavanje je odločilno za ustrezno zdravljenje sepse. Pri obravnavi starostnikov moramo izključiti možnost sepse, četudi so odsotni vodilni klinični znaki, med katerimi je tudi povišana telesna temperatura.

¹ Dr. Irena Milotić, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; irena.milotic@guest.arnes.si

² Mitja Lenart, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

³ Matej Breznar, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

⁴ Maja Drolc, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

⁵ Federico Potočnik, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

⁶ Aleksandra Krznar, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

ABSTRACT

KEY WORDS: elderly patients, fever, sepsis

BACKGROUND. The patient's age is a factor that significantly increases the risk of a septic course of common bacterial infections. It is also the reason for an uncommon or atypical presentation of a disease. The most recognisable sign of sepsis is fever, which may be absent in elderly patients. Physicians are commonly taught that an elevated body temperature represents the most appropriate time to sample blood cultures, which often results in omitted opportunity to take blood cultures during the initial diagnostic workup of an elderly patient without fever. Our aim was to establish the number of elderly people who were hospitalised for sepsis, but did not present with fever. **METHODS.** We analysed data obtained from the hospital digital system BIRPIS21 for patients aged 65 years or more, who were hospitalised in 2016 at the Department of Infectious Diseases and Febrile Conditions of the Celje General Hospital. Due to the vast volume of data, we examined a sample of 453 patients more closely. **RESULTS.** Out of 2,368 blood culture bottles, bacteria were isolated from 314 (13.3%). We considered 11.3% of all blood cultures, sampled at admission, to be contaminated with skin flora. Of the 453 analysed patients, 393 (86.6%) had a bacterial infection, of which almost half (38.6%) presented with a septic course (175 out of 453). The causative agent of sepsis was proven in 68% cases, with *Escherichia coli* being the most common isolate. At presentation to our emergency department 48% of patients with sepsis had fever, while 48.8% were afebrile. For the rest of patients, no information on body temperature was provided. **CONCLUSIONS.** Early recognition is crucial for the proper treatment of sepsis. When examining elderly patients, the possibility of sepsis should always be excluded, even if no major clinical features, like fever, are present.

IZHODIŠČA

Uspešno obvladovanje okužb v zgodovini je med drugim prispevalo k temu, da se je življenjska doba močno podaljšala. Posledično prihaja do staranja človeške populacije. Staranje je naraven, neustavljiv proces, pri katerem upada večina življenjskih funkcij. Starostne meje so opredeljene različno; načeloma se v skupino starostnikov uvrščajo osebe, starejše od 65 let, katerih delež nenehno narašča. Leta 1992 je svetovni delež starostnikov znašal 6,2 % svetovnega prebivalstva, ocenjuje pa se, da bo do 2050 dosegel 20 % (1). V Sloveniji bomo ta delež kmalu dosegli, saj je po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije na dan 1. 1. 2017 delež prebivalcev Republike Slovenije nad 65. letom znašal že 18,3 % (2). Kronološko lahko skupino starostnikov raz-

delimo na mlajše starejše (65–74 let), starejše starejše (75–84 let) in visoko starost (≥ 85 let) (3). Slednji dve skupini imenujemo tudi geriatrična populacija.

Na splošno velja, da je staranje povezano s povečano dovzetnostjo za okužbe, zlasti bakterijske, ki zahtevajo hospitalizacijo. Ocenjuje se, da starostniki predstavljajo 40 % vseh hospitaliziranih odraslih bolnikov (4, 5). Razlogov za višjo dovzetnost starostnikov za okužbe je več. Imunske celice se nenehno obnavljajo iz hematopoetskih matičnih celic. Pri starostnikih je teh celic manj, njihova zmogljivost rasti in razmnoževanja je okrnjena zaradi napredujočega krajšanja telomer, kar povzroča nepravilno delovanje imunskega sistema, znano kot imunosenescenca (6). Poleg tega je naravna mehanska zaščita sluznic starostnikov

pogosto poškodovana zaradi protez, nezmožnosti vzdrževanja higiene, slabe prehranjenosti in podobno. Narašča tudi število starostnikov s kroničnimi nenalezljivimi obolenji (npr. sladkorno boleznijo, jetrno cirozo, revmatsko boleznijo ipd.), ki povečujejo dovzetnost za okužbe. Starostniki imajo pogosto kronično imunosupresivno terapijo, ki slabi imunsko odzivnost. Le-ta je pri starostnikih (na celični in humoralni ravni) okrnjena že zaradi samega procesa staranja. Prav zmanjšana imunska odzivnost sodi med glavne dejavnike tveganja za višjo obolevnost zaradi okužb in posledično smrt starostnikov.

Čeprav so kronična nenalezljiva obolenja vodilni razlog za obolevnost starostnikov, se nekatere okužbe pogosteje pojavljajo pri starejših in imajo lahko septični potek, ki v tej skupini bolnikov lahko poteka netipično. Pri starostnikih infekcijska obolenja vsaj na začetku lahko spregledamo, ker neznačilnih znakov in simptomov okužb ne zaznamo oz. le-te pripisujemo pospešenemu procesu staranja. Mnogi tipični znaki infekcijskih obolenj so lahko pri starostniku spremenjeni, diskretno nakazani ali povsem odsotni. Med neznačilnimi znaki okužbe pri starostniku najdemo zaspanost, neješčnost, pogoste padce, delirij, izgubo telesne teže, odklanjanje gibanja, nov pojav inkontinence ipd. Ti simptomi so nespecifični in niso nujno povezani z okužbo, predvsem če se razvijajo postopno.

Starostniki imajo višje tveganje za septičen potek okužb. Sepsa je življenje ogrožajoče odpovedovanje organov, ki je posledica neustreznega odgovora gostitelja na okužbo in je brez ustreznega in pravočasnega zdravljenja povezana z visoko umrljivostjo. Na sepsa moramo zdravniki zato čimprej posumiti, jo dokazati in tudi zdraviti. Pravočasno prepoznavanje sepse je odločilno za ustrezno zdravljenje. V prvih urah boleznih bolezenski znaki sepse niso razviti, zato pri diagnostiki uporabljamo tudi druge metode, kot so natančen telesni pregled pri

ciljane laboratorijske preiskave. Pogosto je vročina z mrzlico vodilni znak, ki usmeri zdravnikovo diagnostiko v smer sepse. Pri sepsi opažamo tudi spremenjene laboratorijske vrednosti levkocitov in C-reaktivne beljakovine (angl. *C-reactive protein*, CRP). Slednja značilno poraste pri bakterijskih in glivnih okužbah, a človeško telo potrebuje za sintezo tega vnetnega kazalca nekaj ur oz. vsaj 6–12 ur od začetka okužbe. Pri bolniku s kliničnimi znaki sepse vrednosti CRP, ki so večje od 50 mg/l, z 98,5 % občutljivostjo in s 75 % specifičnostjo nakazujejo možnost sepse. Normalna vrednost CRP omogoča, da pri bolnikih brez hudo okrnjenega jetrnega delovanja z veliko verjetnostjo izključimo sistemsko bakterijsko okužbo in sepsa (7). Obratno pa normalna telesna temperatura pri starostniku ne izključuje okužbe, saj je pri 20–30 % starostnikov vročina odsotna kljub hudi okužbi (8). Vrednost levkocitov kot merilo za sepsa pri starostniku je potrebno razlagati previdno, saj je lahko kostni mozeg starostnika brez zadostne zaloge in ni zmožen ustvariti ustreznega odziva na bakterijsko okužbo.

Pri bolniku, pri katerem sumimo na bakterijsko okužbo je odvzem hemokultur standardni postopek, s katerim lahko etiološko opredelimo bolezen. Ne samo, da poznavanje povzročitelja okužbe omogoča optimalno zdravljenje, temveč lahko tudi usmeri diagnostično pot. Pri bakteriemiji s *Staphylococcus* spp. se praviloma izključuje še obstoj endokarditisa ali drugega žariščnega vnetja, sepsa s *Streptococcus gallolyticus* pa je lahko povezana z malignim obolenjem črevesa (9). Ustrezno specifično protimikrobno zdravljenje je močno odvisno od hitrega dokazovanja in poročanja pozitivnih hemokultur. Verjetnost, da bomo s hemokulturo dokazali bakterijskega povzročitelja, sta odvisna od nekaterih dejavnikov, kot sta volumen in število odvzetih vzorcev (10). Običajno se hemokulture odvezamejo ob porastu telesne temperature, kar je posledica mišljenja, da vročina pri

bakterijskih okužbah nastane kot posledica vdora bakterij v obtok, kjer sproščajo eksogene pirogene, ki povzročajo vročino. Že pred 50 leti so raziskovalci opisali, da se bakteriemije začnejo dve do tri ure pred najvišjo izmerjeno telesno temperaturo, tako da prisotnost vročine ne bi smela biti edina indikacija za odvzem hemokulture (11). Povišana telesna temperatura bolnika v trenutku, ko naročimo hemokulture, ne povečuje verjetnosti, da bodo hemokulture pozitivne, in ne sme vplivati na odločitev o uvedbi protimikrobnega zdravljenja (12).

V prispevku smo želeli preveriti, kakšno je število starostnikov, ki prebolevajo sepso, četudi nimajo povišane telesne temperature.

METODE

Analizirali smo podatke, ki smo jih pridobili iz računalniškega sistema BIRPIS21 za bolnike nad 65. letom, ki so bili v letu 2016 hospitalizirani na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje. Zaradi obsežnosti podatkov smo natančneje preučili vzorce 453 bolnikov. Bolnike smo izbrali po abecednem vrstnem redu, čas njihove hospitalizacije v letu 2016 pa je bil različen. Za vsakega izbranega bolnika smo zbrali podatke o spolu, končni diagnozi, izpolnjevanju kliničnih kriterijev sepse ali bakterijske okužbe in opravljenih preiskavah. Klinični kriteriji sepse, ki smo jih upoštevali, so bili: temperatura nad 38 °C ali pod 36 °C, frekvenca srčnega utripa nad 90 utripov na minuto, frekvenca dihanja nad 20 vdihov na minuto ali hiperventilacija s PaCO₂ pod 4,3 kPa ter sprememba števila levkocitov nad 12.000 celic/mm³, pod 4.000 celic/mm³ ali prisotnost več kot 10 % nezrelih nevtrofilcev. Podatke smo vnesli v Excel preglednico, iz katere smo s pomočjo formul iskali zvezo med sepso ter povišano telesno temperaturo. Sepso smo opredelili kot prisotnost dveh ali več znakov sepse in nato preverili, ali je bila ob tem ugotovljena tudi povišana telesna tempe-

ratura. Bolnike z bakterijsko okužbo smo opredelili kot tiste z jasno opredeljeno diagnozo bakterijske okužbe, serologijo, ki potrjuje bakterijsko okužbo, bakterijo, izolirano iz relevantnega vzorca, pozitivnim prokalcitonom ali vrednostjo CRP nad 100 mg/l.

REZULTATI

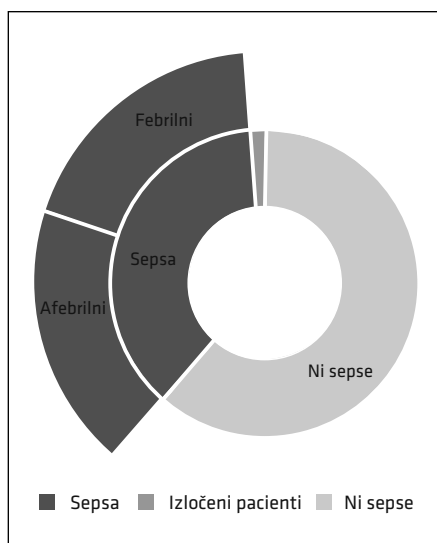
V letu 2016 je bilo na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje hospitaliziranih 2.993 bolnikov, od tega 949 (31,7 %), starejših od 65 let. Od vseh hospitaliziranih bolnikov je tekom hospitalizacije umrlo 78 bolnikov; 29 moških ter 49 žensk, starejših od 65 let. Glavni vzrok smrti glede na glavne diagnoze so bili sepsa, urosepsa, pljučnica, okužba sečil, gripa in infarkt srčne mišice.

V letu 2016 smo ob sprejemu odvzeli 2.368 posameznih hemokultur. Običajno hkrati odvajamo dva vzorca krvi za hemokulturo, enega za aerobne, drugega pa za anaerobne povzročitelje. Od tega je bilo pozitivnih 13,3 % (314 hemokultur). V 11,3 % (35 hemokultur) pozitivnih hemokultur, odvzetih ob sprejemu v urgentni infekcijski ambulanti, smo izolirali koagulazno negativne stafilokoke ali propionske bakterije. Le-te smo opredelili kot kontaminacijo in jih upoštevali kot negativne rezultate hemokulture.

Pri 86,6 % (393 od 453) vzorčenih bolnikov je bila prisotna bakterijska okužba, kar smo opredelili glede na laboratorijske izvide, mikrobiološke izvide in klinični pregled oz. potek bolezni. Pri ostalih bolnikih je šlo za virusna, revmatska, maligna in druga obolenja.

V 38,6 % (175 od 453) vzorčenih bolnikov sta bila ob sprejemu prisotna vsaj dva kriterija za sepso, kar je prikazano na sliki 1. Znotraj te skupine je bila v 48 % prisotna povišana telesna temperatura, v 48,6 % pa je bila telesna temperatura normalna (slika 1). Izločili smo bolnike (šest bolnikov), pri katerih v sprejemni dokumentaciji telesna temperatura ni bila jasno navedena.

Od vseh seps smo jih 68 % (119 od 175 bolnikov) uspeli etiološko opredeliti in dokazati povzročitelja neposredno iz hemokultur, urina, likvorja, brisov sluznic ali razjed s kultivacijo na gojiščih oz. z molekularnimi metodami ali pa posredno preko seroloških preiskav. Povzročitelji so prikazani



Slika 1. Prvi nivo prikazuje razmerje med bolniki z izpolnjenimi kriteriji sepsa (169 bolnikov), neizpolnjenimi kriteriji (278 bolnikov) ter izločenimi bolniki (šest bolnikov). Drugi nivo prikazuje razmerje med febrilnimi (84 bolnikov) ter afebrilnimi (85 bolnikov) bolniki s sepsa.

v tabeli 1. Iz hemokultur so bile največkrat izolirane *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* z razširjenim spektrom beta-laktamaz (angl. *extended-spectrum beta-lactamase*, ESBL), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus dysgalactiae* in *Streptococcus hominis*.

Ob sprejemu je bilo 4,4 % (20 bolnikov) bolnikov febrilnih, vendar ni imelo bakterijske okužbe.

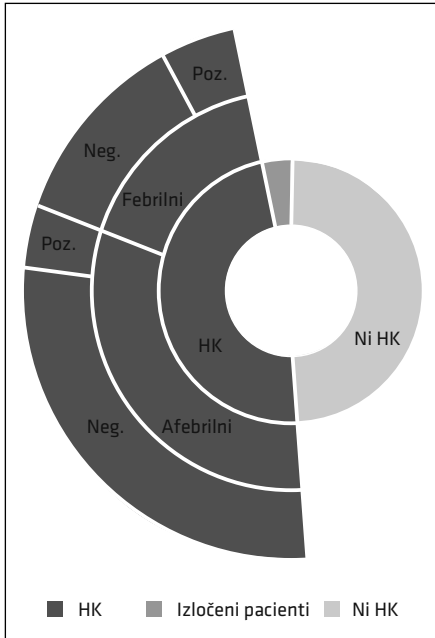
Od 453 vzorčenih bolnikov je bil vzorec krvi za hemokulturo naročen vsaj enkrat pri dobri polovici oz. 51 % (231 bolnikov), kar je prikazano na sliki 2. Od tega je bilo 65,4 % (142 od 217) hemokultur odvzetih bolnikom, ki so bili brez povišane telesne temperature, ter 34,6 % (75 od 217) hemokultur pri bolnikih s povišano temperaturo. V 6,6 % (30 bolnikov) so bili bolniki febrilni, vendar hemokultura ni bila odvzeta.

Med afebrilnimi bolniki je bilo 11,9 % (17 od 142) hemokultur pozitivnih, kar predstavlja 9,9 % vseh odvzetih hemokultur (slika 2).

Pri štirih bolnikih je bila hemokultura pozitivna, vendar telesna temperatura v dokumentaciji ni bila jasno navedena, pri desetih bolnikih pa nimamo podatka ne o telesni temperaturi, ne o tem, ali je bila odvzeta hemokultura oz. izvid ni bil jasno zabeležen. Ti bolniki (14 bolnikov) so bili iz analize izločeni.

Tabela 1. Prikaz šestih najpogostejše izoliranih povzročiteljev v različnih vzorcih 119 bolnikov, razvrščenih po pogostosti. ESBL – bakterije z razširjenim spektrom beta-laktamaz (angl. *extended-spectrum beta-lactamase*).

Povzročitelj	Odstotek vseh izolatov (%)	Število vseh izolatov
<i>Escherichia coli</i>	15,9	19
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,5	3
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	1,7	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,7	2
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1,7	2
<i>Streptococcus hominis</i>	1,7	2



Slika 2. Prvi nivo (notranji diagram) prikazuje razmerje med bolniki z odvzetimi (217 bolnikov) in manjkajočimi hemokulturami (222 bolnikov) ter izločenimi bolniki (14 bolnikov). Drugi nivo (sredinski diagram) razdeli bolnike z odvzetimi hemokulturami na febrilne (75 bolnikov) ter afebrilne bolnike (142 bolnikov). Tretji nivo (zunanji diagram) prikazuje razmerje med pozitivnimi (21 hemokultur) in negativnimi (54 hemokultur) hemokulturami pri febrilnih, ter pozitivnimi (17 hemokultur) ter negativnimi (125 hemokultur) hemokulturami pri afebrilnih bolnikih. HK – hemokulture, Ni HK – hemokultur ni (manjkajoče, niso bile odvzete), Poz. – pozitivne hemokulture, Neg. – negativne hemokulture.

RAZPRAVA

Vročina je pomemben vodilni znak sepse, vendar je lahko le-ta pri starostnikih odsotna. Zato obravnava te skupine bolnikov zahteva upoštevanje drugih znakov sepse. Najnovejša definicija sepse je skupek znakov in simptomov zaradi okužbe ob pridruženih disfunkciji organov (13). Novi točkovniki za prepoznavanje sepse, ki so lahko v pomoč zdravnikom v sprejemnih ambulantah, so še v postopku ocenjevanja uporabnosti, zato smo pri naši analizi koristili že uveljavljene kriterije po definiciji iz leta 1991 (14).

Preučili smo podatke vzorca 453 bolnikov, starejših od 65 let, ki so bili leta 2016 hospitalizirani na Oddelku za Infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje. Predvsem nas je zanimalo razmerje med pozitivnimi hemokulturami, odvzetimi febrilnim ter afebrilnim bolnikom. Ob tem smo ugotavljali še delež bakterijskih okužb, delež sepse, delež etiološko opredeljenih sepse in razmerje med febrilnimi ter afebrilnimi septičnimi bolniki. Dodatno smo opredelili še najpogosteje izolirane povzročitelje okužb.

S pridobljenimi rezultati potrjujemo hipotezo, da sepsa pri starostnikih velikokrat poteka brez povišane telesne temperature, četudi upoštevamo nižje vrednosti za vročino, ki so priporočene za starostnike (15). Te vrednosti so timpanično izmerjena telesna temperatura nad $37,2^{\circ}\text{C}$, rektalno nad $37,5^{\circ}\text{C}$ ali povišanje za več kot $1,3^{\circ}\text{C}$ nad bazalno temperaturo. Kar polovica vzorčenih bolnikov s sepso je bila ob pregledu v urgentni infekcijski ambulanti afebrilnih. Iz tega sklepamo, da mora biti pri starejših bolnikih prag pri postavljanju suma na septični potek okužbe nižji. V veliko pomoč pri ustreznem zdravljenju sepse oz. bakterijskih okužb nam je uspešna etiološka opredelitev povzročitelja in določitev občutljivosti na protimikrobna zdravila. Pogoj za uspešno dokazovanje mikroorganizma je pravočasen in pravilen odvzem zadostne količine kužnin.

Po navedbah iz literature je za optimalen odvzem hemokultur potrebno jemanje parnih vzorcev iz dveh različnih lokacij pred samim začetkom antibiotičnega zdravljenja ter še do dve dodatni hemokulturi (16, 17). S pravilnim odvzemom je uspešnost izolacije povzročitelja v primeru bakteriemije 72–98 % (12). Glede na naše podatke se infektologi v Splošni bolnišnici Celje hitro odločamo za odvzem hemokultur pri obravnavanih bolnikih, kar potrjuje število bolnikov, pri katerih so bile hemokulture odvzete (231 bolnikov), ki je višje od števila bolnikov

s kriteriji za sepso (175 bolnikov). Bolniki, pri katerih je bila prisotna povišana telesna temperatura in hemokultura ni bila odvzeta, so bili v večini primerov hospitalizirani zaradi jasne virusne okužbe, lokalizirane okužbe kože in podkožja (šen, celulitis) ali akutnega gastroenterokolitisa. Diagnoza v sklopu bakterijske okužbe je bilo več kot bolnikov z odvzetimi hemokulturami, saj jih ne jemljemo vsem bolnikom z gastroenterokolitisom ter lokalnimi okužbami kože in podkožja. Prav tako so pod diagnozo bakterijska okužba zajeti vsi bolniki z nevroboreliozo, ki jim hemokultur nismo vzeli, so se pa zdravili v dnevni bolnišnici našega oddelka. Povzročitelja smo pogosteje izolirali pri pozitivnih hemokulturah, ki smo jih odvzeli febrilnim bolnikom (28%), v primerjavi s tistimi, ki smo jih odvzeli afebrilnim bolnikom (11,9%). Ko smo primerjali deleže pozitivnih kultur pri febrilnih bolnikih in pri afebrilnih bolnikih z vsemi odvzetimi hemokulturami, smo ugotovili, da med njima ni statistično pomembne razlike (9,9% vseh odvzetih hemokultur, pozitivnih pri febrilnih, ter 7,4% pozitivnih pri afebrilnih bolnikih). Ti podatki govorijo v prid naši hipotezi, da je bakteriemija možna tudi ob odsotnosti povišane telesne temperature. Še več, pri starostniku je verjetnost bakteriemije skorajda neodvisna od telesne temperature. Podobne ugotovitve navajajo tudi številne druge raziskave, ki vročine kot optimalne indikacije za odvzem hemokultur ne potrjujejo (12, 16). Delež vseh pozitivnih hemokultur (13,3%, oz. 314 od 2.368 hemokultur) na našem oddelku se sklada s podatkom iz literature, ki znaša 10,9–12,3% (18).

Med diagnozami seps prevladuje urosepsa, zato ne preseneča dejstvo, da je največkrat izolirana bakterija iz hemokultur *Escherichia coli*, ki je eden izmed glavnih povzročiteljev okužbe sečil. Med pogostejšimi diagnozami smo ugotovili tudi pljučnico, ki pa je bila velikokrat etiološko

neopredeljena, saj glavni povzročitelji pljučnic redko povzročajo bakteriemijo (19).

Avtorji se zavedamo pomanjkljivosti naše raziskave. Zaradi obširnosti podatkov nismo uspeli vanjo vključiti vseh starostnikov hospitaliziranih v letu 2016 na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja, bolnike smo izbrali po abecednem vrstnem redu. Kljub temu smo mnenja, da so podatki reprezentativni, bolniki so bili hospitalizirani med različnimi časovnimi obdobji. Delež pozitivnih hemokultur, ki smo jih ugotovili v naši raziskavi, je primerljiv s tistimi, navedenimi v literaturi (18). Opažamo, da opravimo manj odvzemov hemokultur pri febrilnih bolnikih, kot pri afebrilnih, kar si razlagamo z dejstvom, da se pri odvzemu hemokultur zanašamo tudi na anamnezo o febrilnem stanju, četudi je ob pregledu bolnik afebrilen, česar v naši analizi nismo preučevali. Prvo hemokulturo tako vzamemo že ob pregledu v urgentni ambulanti ter nato začnemo z antibiotičnim zdravljenjem. Nadaljnje hemokulture odvajamo večinoma v primeru neuspeha prvotno zastavljene antibiotične terapije, ki pa so pričakovano večinoma negativne zaradi antibiotičnega zdravljenja.

ZAKLJUČEK

Diagnoza seps pri starostnikih je zaradi netipičnega poteka lahko izziv in jo zlahka zgrešimo. Zgodnji znaki in simptomi pogosto ostanejo neopaženi, medtem ko je kasnejša klinična slika lahko zelo huda s hitrim napredovanjem v septični šok. Zdravniki morajo biti pri starostnikih pozornejši na vse znake in simptome ter upoštevati možnost seps, četudi so odsotni vodilni klinični znaki, kot je povišana telesna temperatura. Med hospitaliziranimi bolniki se delež starostnikov hitro veča, zato bi bilo smiselno zdravnike specifično izobraževati tudi za obravnavo populacije, ki zahteva posebno znanje in pozorno iskanje skromnih pokazateljev bolezni.

ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujemo Brankotu Andrenšku za izpis osnovnih podatkov o bolnikih, Barbari Zdolšek, dr. med. za posredovane mi-

krobiološke podatke in dr. Živi Ramšak za pomoč pri obdelavi podatkov. »*Hoc laudis te amica mea*« (S. Patula).

LITERATURA:

1. Sheybani F, Naderi HR, Sajjadi S. The optimal management of acute febrile encephalopathy in the aged patient: a systematic review. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2016; 2016: 5273651.
2. Število in sestava prebivalstva [internet]. Republika Slovenija. Statistični urad RS [citirano 2017 Jun 26]. Dosegljivo na: <http://www.stat.si/StatWeb/Field/Index/17/104>
3. Definition of an older or elderly person [internet]. World Health Organization (WHO); 2011 [citirano 2017 Jun 16]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>
4. Mattison M. Hospital management of older adults [internet]. UpToDate; 2017 [citirano 2017 Jun 16]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/hospital-management-of-older-adults>
5. Podatkovne zbirke - zdravstveni statistični podatki [internet]. Nacionalni inštitut za javno zdravje. 2017 [citirano 2017 Jun 16]. Dosegljivo na: http://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/NIJZ%20podatkovni%20portal_1%20Kazalniki%20zdravja_4%20Zdravstvene%20storitve_01%20Kazalniki%20hospitalizaciji%20zaradi%20bolezni/BO
6. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int*. 2009; 22 (11): 1041-50.
7. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2 (11): 659-66.
8. Norman DC, Yoshikawa TT. Fever in the elderly. *Infect Dis Clin North Am*. 1996; 10 (1): 93-9.
9. Corredoira-Sánchez J, García-Garrote F, Rabañal R, et al. Association between bacteremia due to *Streptococcus gallolyticus* subsp. *Gallolyticus* (*Streptococcus bovis* I) and colorectal neoplasia: a case-control study. *J Clin Infect Dis*. 2012; 55 (4): 491-6.
10. Arpi M, Bentzon MW, Jensen J, et al. Importance of blood volume cultured in the detection of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989; 8 (9): 838-42.
11. Bennett IL, Beeson RB. Bacteremia: a consideration of some experimental and clinical aspects. *Yale J Biol Med*. 1954; 26 (4): 241-62.
12. Riedel S, Bourbeau P, Swartz B, et al. Timing of specimen collection for blood cultures from febrile patients with bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2008; 46 (4): 1381-5.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801-10.
14. Levy M, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definition conference. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 530-8.
15. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis*. 2000; 31 (1): 148-51.
16. Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *Clin Microbiol*. 2007; 45 (11): 3546-8.
17. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis*. 1983; 5 (1): 35-53.
18. Müller-Premru M, Beović B, Cvitković-Špik V. Mikrobiološke preiskave v diagnostiki sepse. *Zdrav Vestn*. 2013; 82: 445-7.
20. Corbo J. Limited usefulness of initial blood cultures in community acquired pneumonia. *Emerg Med J*. 2004; 21: 446-8.

Tomaž Vovko¹, Gabriele Turel², Manja Maver³, Janez Tomažič⁴

Virus človeške imunske pomanjkljivosti in starostnik

Human Immunodeficiency Virus and the Elderly

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: virus človeške imunske pomanjkljivosti, starostnik, staranje, sočasne bolezni

Z izboljšanim preživetjem oseb, ki živijo s HIV, in ob naraščanju števila novih okužb pri starejših se povečuje delež starostnikov v tej skupini. Ugotavljamo tudi povečano pojavljanje številnih sočasnih bolezni (komorbidnosti) v vseh starostnih skupinah; okužba s HIV verjetno povzroča tudi pospešeno staranje. Pri starostnikih, ki živijo s HIV, ugotavljamo povečano pojavljanje ledvičnih bolezni, srčno-žilnih bolezni, rakavih bolezni, kroničnih nevroloških bolezni, osteoporoze in metabolnega sindroma, zato si moramo poleg samega zdravljenja okužbe prizadevati tudi za ustrezno preprečevanje in zdravljenje teh komorbidnosti. Po drugi strani pa moramo pomisliti na diagnozo okužbe s HIV tudi pri starejših osebah.

ABSTRACT

KEY WORDS: human immunodeficiency virus, elderly, aging, comorbidities

Due to improved survival rates of individuals living with HIV and increasing numbers of new infections among the elderly, the number of individuals aged 50 and older among those living with HIV is growing. Comorbidities are more common in all age groups which implies that HIV promotes aging. Elderly HIV-infected individuals have a higher prevalence of kidney disease, cardio-vascular disease, certain cancers, chronic neurologic disease, osteoporosis, and metabolic syndrome. Therefore, in addition to treatment, these comorbidities need to be addressed through early prevention and effective treatment. The diagnosis of HIV has to be considered even in the elderly population.

¹ Tomaž Vovko, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; tomaz.vovko@kclj.si

² Gabriele Turel, dr.med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

³ Manja Maver, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; manja.maver@kclj.si

⁴ Izr. prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; janez.tomazic@kclj.si

UVOD

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje (PRZ) je dramatično spremenilo potek okužbe s HIV. Ustrezno zdravljenje omogoča osebam, ki živijo s HIV (OŽHIV), dobro kvaliteto življenja in pri pravočasni diagnozi tudi pričakovano življenjsko dobo, primerljivo z neokuženo populacijo (1). Uspešnost zdravljenja ocenjujemo z merjenjem HIV RNA v plazmi (tj. virusno breme) in z merjenjem koncentracije celic T pomagalk oz. celic CD4 (angl. *cluster of differentiation*).

Redno prejetje PRZ zavira virusno razmnoževanje in omogoča obnovo (oz. prepreči propad) imunskega sistema in s tem zmanjša pojav za aids značilnih oportunističnih okužb, nekaterih rakavih bolezni in drugih okvar, ki jih povzroča sam HIV (npr. sindrom propadanja, hujše oblike s HIV povezane nevrokognitivne okvare). HIV z aktivacijo imunskega sistema povzroča njegovo postopno uničevanje, poleg tega pa aktiviran imunski sistem (tudi pri učinkovitem zdravljenju je prisotna vsaj minimalna aktivacija) povzroča kronično vnetje. To sistemsko delovanje virusa se kaže s povečanim pojavljanjem sočasnih neinfekcijskih bolezni, kot so bolezni srca in ožilja, ledvic, jeter, osrednjega živčevja, kosti in presnovne motnje (2). Povečano pojavljanje nekaterih rakavih bolezni (npr. določeni limfomi, rak danke, kožni rak) opazimo tudi pri bolnikih z dobro ohranjenim imunskim stanjem. Zaradi kroničnega sistemkega vnetja gre za pospešene procese ateroskleroze in njenih zgodnejših zapletov (npr. srčni infarkt, možganska kap) ter pospešene procese staranja z zgodnejšim pojavljanjem za starostnike značilnih nadlog, ki jih zaobjamemo s pojmom krhkost (angl. *frailty*) (3).

Zaradi padca umrljivosti OŽHIV in daljšanja njihove pričakovane življenjske dobe, je starostnikov s HIV vse več, njihovo število pa bo v prihodnjih desetletjih še naraščalo.

EPIDEMIOLOGIJA IN ŽIVLJENJSKA DOBA

Po zadnjih podatkih Svetovne zdravstvene organizacije ocenjujejo, da na svetu živi 36,7 milijonov OŽHIV, od tega je 10 % starejših od 50 let (4, 5). Zaradi učinkovitega zdravljenja pa se je epidemiološka slika zlasti v razvitem svetu precej spremenila. V ZDA je trenutno med okuženimi že 50 % starejših od 50 let, ocenjujejo pa, da se bo do leta 2030 delež povečal na 70 % (6). Ob postavitvi diagnoze je bilo 18 % oseb starejših od 50 let. V slovenski kohorti OŽHIV smo v zadnjem letu redno spremljali 547 bolnikov, povprečna starost je 46 let. V Sloveniji je 33,6 % bolnikov starejših od 50 let, 9,7 % pa starejših od 65. Ob postavitvi diagnoze okužbe je bilo 13,5 % bolnikov starejših od 50 let, 2,4 % pa starejših od 65.

Brez učinkovitega PRZ okužba napreduje v aids (najpogosteje v 7–10 letih), čemur sledi smrt v enem do dveh letih. Učinkovito PRZ je pričakovano življenjsko dobo zelo podaljšalo, ta pa je še vedno zelo odvisna predvsem od časa začetka zdravljenja, najnižje koncentracije celic CD4 v serumu, življenjskih navad (oz. razvad) okuženega, dobrega zdravstvenega nadzora (cepljenje, spremljanje sočasnih infekcij, komorbidnosti, součinkovanja zdravil itd.) in številnih drugih dejavnikov. Po nekaterih raziskavah naj bi pri tistih, kjer je bilo PRZ uvedeno pri še ohranjeni imunosti (tj. koncentraciji celic CD4 nad 350/mm³), pričakovana življenjska doba celo dosegla normalno pričakovano življenjsko dobo splošne populacije (7). Zgodnejše zdravljenje je sicer lahko tudi odraz drugih dejavnikov (npr. dostopnost do zdravstva, splošna skrb za zdravje in vpliv psihosocioekonomskega stanja bolnika), zato je potrebna previdnost pri vrednotenju rezultatov zdravljenja teh raziskav. Marcus in sodelavci so v kalifornijski raziskavi zavarovancev Kaiser Permanente, pridobili bolj nepristransko oceno učinkovitosti PRZ. V skupini bolnikov z začetno koncentracijo celic CD4 nad 500/mm³ so namreč ugo-

tavljali med pet in osem let krajšo pričakovano življenjsko dobo glede na pričakovano življenjsko dobo splošne populacije (8).

POSPEŠENO STARANJE IN VIRUS ČLOVEŠKE IMUNSKÉ POMANJKLJIVOSTI

Relativno zgodnje pojavljanje kroničnih bolezni, ki se značilno pojavljajo s staranjem, nakazuje, da je staranje pri OŽHIV pospešeno (3, 6). Najpomembnejši dejavnik za omenjene procese je vztrajajoče kronično vnetje v telesu okuženega, ki ga sicer PRZ pomembno zmanjša, vendar ne povsem. Vzroki so različni: ohranjeno razmnoževanje virusa v tkivih (kljub učinkovitemu PRZ), zgodnji propad imunskega odziva v črevesju (virus uniči elitne celice CD4), ki ima za posledico povečano prehajanje mikrobov ali njihovih sestavin preko črevesne pregrade (translokacija), reaktivacije latentnih virusov (predvsem virusa citomegalije), povečan delež »ostarelih« limfocitov T iz skupine CD8 (CD56+, CD28-), ki se slabše odzivajo na nove antigene in pospešujejo vnetje (9). Omenjene limfocite opažamo sicer tudi pri neokuženi populaciji, vendar se pri slednjih pojavljajo v poznejših letih.

Drugi možni mehanizmi za pospešeno staranje, ki jih prav tako ugotavljamo pri OŽHIV in so lahko deloma tudi posledica PRZ, so slabše delovanje mitohondrijev, endokrine osi rastni hormon-inzulinu podobni rastni faktor-inzulin, ki se kaže z inzulinsko rezistenco, metaboličnim sindromom in sladkorno boleznijo. S pospešenim staranjem pri OŽHIV povezujejo tudi hitrejšo krajšanje telomer in povečano pojavljanje epigenetskih metilacij (9).

Po drugi strani pa beležimo pogostejše pojavljanje »kroničnih« bolezni pri vseh starostnih skupinah OŽHIV. Nekatere bolezni, ki jih povezuje s starostjo (npr. naglušnost, rak prostate in dojke), se ne pojavljajo pogostejše pri ljudeh, ki živijo s HIV, kar pa ne govori v prid hipotezi, da sam HIV pospešuje staranje.

SOČASNE KRONIČNE BOLEZNI, KI NISO POVEZANE Z IMUNSKO MOTNJO OZ. S SINDROMOM PRIDOBLENE IMUNSKÉ POMANJKLJIVOSTI

Pri OŽHIV opažamo v primerjavi s splošno populacijo povečano pojavljanje sočasnih bolezni. Te bolezni se pri OŽHIV pojavijo bolj zgodaj, njihova pogostost pa s staranjem populacije narašča.

Srčno-žilne bolezni

Pojavljanje srčno-žilnih bolezni je bilo pogostejše tudi v dobi pred učinkovitim PRZ. Miokarditis in dilatativna kardiomiopatija sta bili povezani z nižjo koncentracijo celic CD4. V obdobju učinkovitega PRZ pa je povečano pojavljanje ateroskleroze, miokardne fibroze in srčnega popuščanja. Pri okuženih so pogostejši tudi »klasični« nevarnostni dejavniki za srčno-žilne bolezni (predvsem kajenje, debelost, metabolični sindrom, uživanje alkohola in drugih prepovedanih učinkovin) (10). Tudi ob upoštevanju omenjenih dejavnikov je srčni infarkt 50 % bolj pogost pri OŽHIV, koronarna bolezen pa je tipično difuzna s slabšimi možnostmi za perkutano interventno zdravljenje. Povečano je tudi pojavljanje ishemičnih možganskih infarktov (za slabo petino). Tudi v slovenski populaciji OŽHIV smo ugotavljali povečano pojavljanje ateroskleroze (11). Z uspešnim PRZ in uporabo drugih ukrepov (npr. zmanjševanje nevarnostnih dejavnikov, uporabo statinov) se v zadnjih letih pojavnost srčno-žilnih zapletov nekoliko zmanjšuje. Na povečano pojavljanje srčno-žilnih bolezni verjetno vplivajo tudi posamezna PRZ. Na podlagi večih kohortnih raziskav (ne pa tudi prospektivnih, randomiziranih raziskav) so ugotavljali povečano pojavljanje srčno-žilnih bolezni pri uporabi abakavira (nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze) in pri nekaterih zaviralcih proteaze (npr. z ritonavirovom ojačan lopinavir in darunavir) (12).

Osteoporozna in zlomi

Osteopenija in osteoporozna se pri OŽHIV pojavljata pogosteje kot v splošni populaciji. Zlomi so skoraj trikrat pogostejši. Zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG) je deloma posledica pogosteje prisotnih običajnih nevarnostnih dejavnikov, kot so prekomerno uživanje alkohola, kajenje, nizka telesna teža in pomanjkanje vitamina D (13). MKG zmanjšujeta tudi sam virus HIV in PRZ. Ob uvedbi zdravil ugotovljamo predhodni upad MKG ne glede na izbran režim zdravljenja, največji dolgoročni negativni vpliv pa ima tenofovir dizoproksil fumarat (TDF) in morda tudi zaviralci proteaze (12, 13).

Pri OŽHIV se zato svetuje zgodnejše merjenje in spremljanje MKG v primerjavi s splošno populacijo, spodbujanje zdravega načina življenja, ustrezno nadomeščanje vitamina D in kalcija ter, kadar je to potrebno, zdravljenje osteopenije in osteoporoze.

Ledvične bolezni

V primeru napredovale okužbe s HIV, pogosteje pri temnopoltih osebah, se lahko pojavi bolezen ledvic, ki jo imenujemo HIV nefropatija. To je redka bolezen, ki jo preprečujemo z zgodnjim PRZ, ob že razviti bolezni pa ugodno vplivamo s čim prejšnjo uvedbo PRZ. S staranjem OŽHIV je predvsem pri osebah z nizko koncentracijo CD4, visokim virusnim bremenom, s pridruženjo sladkorno boleznijo in arterijsko hipertenzijo bolj pogosta kronična okvara ledvic (14). Na slabšanje ledvične funkcije vplivajo tudi nekatera PRZ: TDF, ki škodljivo deluje na delovanje proksimalnih tubulov (lahko povzroči tudi Fanconijev sindrom) in z ritonavirov ojačan lopinavir in atazanavir (12). Ocenjujejo, da je pogostnost kronične ledvične bolezni (vsaj tretje stopnje ali več) med OŽHIV med 3,5 in 9,7 % (14).

Pri vseh OŽHIV, še zlasti pri starejših, svetujemo redno spremljanje delovanja ledvic (12).

Kronična nevrološka obolenja

Pri napredovali okužbi ali odsotnosti uspešnega PRZ so nevrološki zapleti pogosti. Pojavljajo se lahko oportunistične okužbe (npr. cerebralna toksoplazmoza, progresivna multifokalna levkoencefalopatija, citomegalovirusni in tuberkulozni meningoencefalitis), rakave bolezni (npr. primarni limfom osrednjega živčevja), vpliv samega HIV pa se lahko kaže s HIV povezano nevrokognitivno okvaro (HPNO), mielopatijo in periferno nevropatijo (15).

Z uspešnim in zgodnjim PRZ so nevrološke bolezni redkeje, vse več pa opažamo blažjih nevroloških okvar, ki jih opredelimo kot HPNO. Te so pogostejše pri starejših bolnikih. Za razliko od nevrodegenerativnih obolenj (npr. Alzheimerjeva bolezen) pa ne pride do progresivne prizadetosti. Ob uvedbi PRZ se največkrat hujše oblike bolezni celo nekoliko izboljšajo (16). Po nekaterih raziskavah pri približno 50 % OŽHIV ugotovljamo vsaj blago stopnjo nevrokognitivne prizadetosti: pri večini gre za t. i. asimptomatsko nevrokognitivno prizadetost, pri do 12 % za blago, pri 2 % pa za hudo obliko okvare (s HIV povezana demenca) (17). Poleg starosti na HPNO vpliva imunski status bolnika, psihiatrične bolezni, anamneza poškodb in sočasne okužbe (npr. okužba z virusom hepatitisa C). Posebna zdravljenja za HPNO ni. Pomembno je prepoznavanje sočasnih bolezni, ki so pogosto pridružene (npr. depresija) in jih lahko uspešno zdravimo (16, 17).

Rakava obolenja

S staranjem populacije OŽHIV pričakujemo tudi vse pogostejše pojavljanje rakavih bolezni. Z napredovalo stopnjo imunske motnje so povezane za aids značilne rakave bolezni (Kaposijev sarkom, ne-Hodgkinovi limfomi), ki so bile pogoste v obdobju pred učinkovitim PRZ (1). Poleg raka materničnega vratu (tudi za aids značilno rakavo obolenje) so se pogosteje pojavljale tudi druge rakave bolezni: primarni limfom

osrednjega živčevja, ploščatocelični karcinom kože, Hodgkinov limfom in druga s kroničnimi virusnimi okužbami povezana rakava obolenja, kot so rak jeter, rak danke in nekateri raki na glavi in vratu. Omenjena rakava obolenja ostajajo pogostejša kljub učinkovitemu PRZ. Pogostejša ostajata tudi rak pljuč, kjer je vpliv kajenja na pojavljanje raka večji kot v splošni populaciji, in rak kože. Nekatero rakavo bolezen (rak dojke, rak prostate, rak debelega črevesa in danke) pa niso pogostejše v primerjavi s splošno populacijo (1, 18).

V ZDA priporočajo, da se vse OŽHIV, ki so starejše od 50 let, vključni v presejalne programe za odkrivanje zgodnjih oblik raka: redni brisi materničnega vratu (test po Papanicolaou (PAP) in verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) na humani virus papiloma), morada bris analnega kanala, letne mamografije, določanje za prostatno specifičnega antigena (angl. *prostate-specific antigen*, PSA), kolonoskopija, pri kadilcih, starejših od 55 let, ki so kadili po eno škatlico cigaret na dan vsaj 30 let, pa tudi računalniško tomografijo prsnega koša z nizko ločljivostjo (angl. *low resolution computed tomography*, LRCT) (19). Tudi v Sloveniji izvajamo redno cepljenje za preprečevanje virusnega hepatitisa B, v primeru dvojne okužbe s HIV in hepatitisom B ali C je indicirano zdravljenje obeh okužb.

Geriatrični sindromi in krhkost

Geriatrični sindromi predstavljajo skupek neugodnih stanj, ki jih povezujemo z napredovalo starostjo in napovedujejo slabšo kvaliteto življenja. Med te vključujemo: padce, urinsko inkontinenco, težave pri rutinskih vsakodnevnih opravilih, počasno hojo, težave z zaznavanjem, naglušnost in slabovidnost ter nevrokognitivno prizadetost (18). Pri OŽHIV, starejših od 50 let, so Green in sodelavci v svoji raziskavi ugotovili vsaj dva sindroma pri več kot polovici preiskovancev. Ocena krhkosti temelji na podlagi iz-

gube telesne teže, mišične moči, vzdržljivosti, hitrosti hoje in stopnje telesne aktivnosti. Raziskovalci ugotavljajo, da se krhkost, ki je povezana s povečano obolevnostjo in umrljivostjo, pri OŽHIV pojavlja pri nižjih starostih in je pogostejša kot v splošni populaciji. Povečano krhkost ugotavljamo pri osebah z nižjimi koncentracijami celic CD4 (tako trenutne kot najnižje vrednosti) in centralno debelostjo (19).

Poleg zgodnjega PRZ je za preprečevanje geriatričnih sindromov in krhkosti najpomembnejše zdravljenje sočasnih bolezni in spodbujanje redne telesne vadbe.

ZDRAVLJENJE STAROSTNIKOV, OKUŽENIH Z VIRUSOM ČLOVEŠKE IMUNSKE POMANJKLJIVOSTI

V zadnjih letih so rezultati številnih raziskav potrdili, da PRZ pripomore k manjši obolevnosti in smrtnosti pri vseh OŽHIV (ne samo zaradi imunske motnje ampak tudi zaradi komorbidnosti), zato sedaj zdravimo vse okužene ne glede na njihov imunski status (12). Pri starostnikih je odziv na zdravljenje slabši; v primerjavi z mlajšimi ugotavljamo nižjo stopnjo imunske obnove, večjo umrljivost, pogostejše pojavljanje sočasnih bolezni in več zapletov ob PRZ (neželeni učinki in součinkovanja). Pozna uvedba PRZ je pri starejši populaciji povezana z večjo umrljivostjo v primerjavi z mlajšimi (20).

Priporočila za izbiro PRZ so enaka kot pri mlajših, pričakujemo tudi enako virološko učinkovitost, tj. zmanjšanje koncentracije HIV RNA v serumu.

Posebno moramo biti pozorni na neželene učinke PRZ na kosti, ledvica, jetra, srce, in žilje ter na presnovne učinke, ki so pri starejših pogostejši, zato je potrebno skrbno spremljanje. Zaradi vpliva na kosti in ledvice priporočamo uporabo tenofovir alafenamida fumarata namesto TDF. Zaradi pridruženih bolezni (npr. pomembnejša ledvična odpoved) in velike srčno-žilne ogroženosti moramo včasih uporabljati tudi dvotirno zdravljenje ali izjemoma mono-

terapijo z ojačanimi zaviralci retrovirusne proteaze (12).

Pri starejših moramo biti pozorni tudi na številna součinkovanja PRZ z ostalimi zdravili, ki so včasih lahko tudi življenje ogrožajoča (npr. povečanje tveganja za krvavitev pri souporabi antiagregacijskega zdravila tikagrelorja in zaviralcev retrovirusne proteaze). Najmanj součinkovanj lahko pričakujemo ob uporabi zaviralcev integraze, ki so v zadnjih letih tudi zdravila prve izbire.

ZAKLJUČEK

Starostniki, ki živijo s HIV, bodo predstavljali vse večji delež s HIV okužene populacije. Z večjo pojavnostjo komorbidnosti,

krhkosti in starosti pridruženih geriatričnih sindromov je pri obravnavi zelo pomembna tudi komunikacija z bolniki; treba bo ocenjevati želje in pričakovanja starejših OŽHIV ter se skupno dogovoriti o ustrezni zdravstveni, psihosocialni in antropološki obravnavi tovrstnih oseb.

Postavitev pravočasne diagnoze okužbe s HIV pri starejši populaciji je in bo zaradi številnih komorbidnosti, zaradi slabšega prepoznavanja simptomov in znakov okužbe s HIV in zaradi dejstva, da se na to diagnozo ne pomisli, težka. Pri obravnavi starostnika je potreben dober razmislek o agresivnosti zdravljenja in vplivu le-tega na bolnikovo kvaliteto življenja.

LITERATURA

1. Rockstroh JK. Introduction. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV 2015/2016. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2015. p. 2–14.
2. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2013; 14 (4): 195–207.
3. Wing EJ. HIV and aging. *Int J Infect Dis.* 2016; 53: 61–8.
4. UNAIDS: Data 2017 [internet]. Geneva: The joint United Nations programme on HIV/AIDS; c2017 [citirano 2017 Aug 28]. Dosegljivo na: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book
5. UNAIDS: Global report UNAIDS 2013 [internet]. Geneva: The joint United Nations programme on HIV/AIDS; c2017 [citirano 2017 Aug 28]. Dosegljivo na: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_en_1.pdf
6. Wing EJ. The aging population with HIV infection. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2017; 128: 131–44.
7. May MT, Gompels M, Delpech V, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS.* 2014; 28 (8): 1193–202.
8. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, et al. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 73 (1): 39–46.
9. Pathai S, Bajillan H, Landay AL, et al. Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69 (7): 833–42.
10. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Friis-Moller N. Risk of cardiovascular disease in an aging HIV population: where are we now? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015; 12 (4): 375–87.
11. Pirš M, Jug B, Eržen B, et al. Relationship between markers of endothelial dysfunction and inflammation and subclinical atherosclerosis in HIV-infected male patients below 55 years of age. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2014; 23 (3): 49–52
12. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [internet]. Department of health and human services; c2017 [citirano 2017 Aug 28]. Dosegljivo na: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
13. Kooij KW, Wit FW, Bisschop PH, et al. Low bone mineral density in patients with well-suppressed HIV infection: association with body weight, smoking, and prior advanced HIV disease. *J Infect Dis.* 2015; 211 (4): 539–48.
14. Ando M, Tsuchiya K, Nitta K. How to manage HIV-infected patients with chronic kidney disease in the HAART era. *Clin Exp Nephrol.* 2012; 16 (3): 363–72.
15. Eggers C, Rosenkranz T. HIV-1-associated neurocognitive disorder (HAND) and myelopathy. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV 2015/2016. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2015. p. 627–37.
16. Heaton RK, Franklin Jr DR, Deutsch R, et al. Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study. *Clin Infect Dis.* 2015; 60 (3): 473–80.
17. Heaton RK, Clifford DB, Franklin Jr DR, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology.* 2010; 75 (23): 2087–96.
18. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 58 (1): e1–e34.
19. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, et al. Geriatric syndromes in older HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 69 (2): 161–7.
20. Edwards JK, Cole SR, Westreich D, et al. Age at entry into care, timing of antiretroviral therapy initiation, and 10-year mortality among HIV-seropositive adults in the United States. *Clin Infect Dis.* 2015; 61 (7): 1189–95.

Božena Kotnik Kevorkijan¹, Petra Skok², Barbara Blažič³, Darja Duh⁴

Obolevnost in umrljivost starostnikov zaradi virusov gripe A(H1N1)pdm in H3N2 v dveh zaporednih sezonah gripe 2015/16 in 2016/17

Morbidity and Mortality in the Elderly due to Influenza A(H1N1)pdm and H3N2 subtypes in the 2015/16 and 2016/17 Influenza Seasons

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: gripa, virus gripe podtipa A(H3N2), virus gripe podtipa A(H1N1)pdm, starostnik

IZHODIŠČA. Starost predstavlja dejavnik tveganja za težji potek gripe z zapleti. V prispevku predstavljamo naše rezultate zadnjih dveh sezon gripe za bolnike, ki smo jih obravnavali hospitalno in ambulantno na Oddelku za infekcijske bolezni in na Oddelku za intenzivno interno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Maribor zaradi gripe tipa A. METODE. Diagnozo smo postavljali na podlagi klinične slike in z mikrobiološkim dokazovanjem s polimerazno verižno reakcijo. REZULTATI. Od 131 bolnikov je imelo osem bolnikov virus gripe podtipa A(H1N1)pdm, vsi ostali pa virus gripe podtipa A(H3N2). Osem bolnikov je potrebovalo zdravljenje v Enoti za intenzivno zdravljenje. Večina bolnikov je pridobila gripo v domačem okolju. Samo 9 % bolnikov je bilo cepljenih proti gripi. Bakterijsko pljučnico kot zaplet gripe je imelo 37 % oz. 57 % bolnikov, 40 % bolnikov je potrebovalo zdravljenje s kisikom. Laboratorijski izvidi so bili značilni za virusno okužbo, pokazatelji vnetja so bili višji pri bolnikih z gripo podtipa A(H3N2), ti bolniki so imeli pogosteje akutno ledvično odpoved. Več kot 80 % bolnikov je bilo zdravljenih z zaviralci nevraminidaz, skoraj vsi so imeli vsaj eno pridruženo kronično bolezen. Smrtnost med bolniki z gripo podtipa A(H3N2) je bila 6 %, od bolnikov z gripo podtipa A(H1N1)pdm ni umrl nihče. ZAKLJUČKI. Potek obolenja pri starostnikih z gripo podtipa A(H1N1)pdm je bil lažji kot pri bolnikih z gripo podtipa A(H3N2).

¹ Mag. Božena Kotnik Kevorkijan, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; kotnik.kevorkijan@ukc-mb.si

² Petra Skok, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Barbara Blažič, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Center za medicinsko mikrobiologijo, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

⁴ Doc. dr. Darja Duh, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Center za medicinsko mikrobiologijo, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

ABSTRACT

KEY WORDS: influenza, A(H3N2) influenza subtype, A(H1N1)pdm influenza subtype, elderly

BACKGROUND. Age is considered as an important risk factor for a difficult course of influenza with complications. In this article, we present the results for the last two influenza seasons in patients hospitalized or examined due to influenza type A at the Department of Infectious Diseases and in the intensive care unit at the University Clinical Centre Maribor. **METHODS.** Diagnosis was made on the basis of clinical picture and microbiologic test with polymerase chain reaction. **RESULTS.** 8 out of 113 patients had the A(H1N1)pdm influenza subtype, whereas in the rest of the patients we proved the A(H3N2) subtype. 8 patients needed treatment in the intensive care unit. The course of disease was easier in the group with the A(H1N1)pdm subtype compared to those with the A(H3N2) subtype. Most of the patients got the disease in their home environment. Only 9% of patients were vaccinated against influenza. Secondary bacterial pneumonia was present in 37% or 57% of patients respectively, 40% of patients needed supplemental oxygen. Laboratory results were in accordance with viral infection. Markers of inflammation were higher in patients with the A(H3N2) subtype; in the same group, acute renal failure was also more common. More than 80% of patients were treated with neuraminidase inhibitors. Almost all of them had at least one concomitant chronic disease. The patients with the A(H3N2) subtype had a mortality rate of 6%. There were no deaths in the A(H1N1)pdm subtype group. **CONCLUSIONS.** Our results show that course of influenza in the patients with the A(H3N2) subtype seem to be more complicated compared to the group with the A(H1N1)pdm subtype.

IZHODIŠČA

Gripa je nalezljiva bolezen z akutnim potekom. Z lahkoto se širi s človeka na človeka. V zimskem času predstavlja zdravstveni in epidemiološki problem, prihaja do manjših in večjih epidemij, občasno pandemij. Povzročajo jo virusi gripe tipa A in B. Težji klinični potek ima gripa tipa A. Bolezen poteka z visoko vročino, mrazenjem, bolečinami v žrelu, bolečinami v mišicah, glavobolom, s splošno oslabelostjo, suhim kašljem, utrujenostjo in s slabim splošnim počutjem. Bolezen traja en do dva tedna. Možnih je več zapletov bolezni, med katerimi sta najhujša pljučnica in smrt. Smrtnost je najvišja med otroki do starosti dveh let in med starostniki. Zapleti so najpogostejši pri majhnih otrocih, starostnikih, bolnikih s kroničnimi boleznimi, pri bolnikih z zmanjšano imunostjo, pri nosečnicah in debelih ljudeh. Pljučnica je lahko primar-

na (gripa poteka s klinično sliko gripe) ali pa sekundarna (bakterijska). Za pljučnico so posebej dovzetni bolniki s kroničnimi pljučnimi in srčnimi boleznimi, starostniki, bolniki z motnjami požiranja in izkašljevanja. Diagnozo postavimo klinično in jo potrdimo z mikrobiološkimi preiskavami, v času epidemij samo klinično. Zdravljenje je simptomatsko in s protivirusnimi zdravili, danes uporabljamo v našem okolju predvsem zaviralce nevraminidaz, oseltamivir in zanamivir. Zdravimo predvsem bolnike, pri katerih je potek gripe težek ali pa težek potek predvidevamo (bolniki z večjim tveganjem za težek potek in zaplete). Smrtnost zaradi sezonske gripe je v povprečju 0,1 % (1, 2).

Gripo najuspešneje preprečujemo s cepljenjem, pomagajo tudi splošni higienski ukrepi. Včasih se poslužimo tudi kemoprophilakse.

METODE

Mikrobiološka diagnostika

V raziskavo smo vključili kužnine bolnikov, poslane z Oddelka za intenzivno interno medicino (OIIM), Oddelka za infekcijske bolezni in vročinska stanja ter urgentne ambulante za infekcijske bolezni Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor. Dakronske brise nosno-žrelnega predela smo prejeli v laboratorij v obdobju od oktobra 2015 do maja 2016 in od oktobra 2016 do maja 2017. Upoštevali smo brise z naročeno vrsto preiskave multipleks polimerazna verižna reakcija (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) za respiratorne patogene ali PCR za viruse gripe. Brise smo ob sprejemu v laboratorij po potrebi zalili s sterilno fiziološko raztopino do največ 2 ml, vsebino premešali na vorteksu in jih shranili v hladilniku pri 4 °C za največ en dan. S kužninami vedno rokujemo v mikrobiološki komori druge varnostne stopnje in pri tem upoštevamo navodila za varno delo v molekularnem biološkem laboratoriju.

Za dokazovanje respiratornih patogenov smo uporabili test FilmArray RP (v 1.7, BioFire). Test smo izvedli po navodilih proizvajalca. Vnos reagentov in kužnine v kartušo FilmArray poteka po principu vakuuma. Kartušo smo označili s protokolno številko in jo prenesli v aparat FilmArray. Aparat je zaprt sistem, ki omogoča sočasno ekstrakcijo nukleinskih kislin (NK), tj. DNA in RNA, dokazovanje patogenov z ugnezdjeno obratno transkripcijo in verižno reakcijo s polimerazo (angl. *reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) s talilno krivuljo ter analizo rezultatov. Po končani reakciji smo kartušo zavrgli.

Za dokazovanje virusov gripe smo ekstrahirali NK z avtomatsko ekstrakcijo na aparatu InviGenius® in uporabili komercialni komplet reagentov Invimag® Universal Kit/IG (STRATEC Molecular GmbH, Berlin, Nemčija). Princip ekstrakcije temelji na uporabi magnetnih delcev in ustreznih puffrov. Pri delu smo upoštevali navodila proi-

zvajalca. Prisotnost RNA virusov gripe A in B smo dokazovali z validirano metodo multipleks RT-PCR v realnem času z reagenti LightMix® Modular Influenza A in LightMix® Modular Influenza B (Roche-TibMol Biol, Berlin, Nemčija). Z metodo pomnožimo 95 baznih parov dolg fragment virusne matriks beljakovine in amplikone opazujemo v kanalih valovne dolžine 530 nm (za viruse gripe A) ter 580 nm (za viruse gripe B). Reakcije smo izvedli in analizirali na aparatu Cobas z 480 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Nemčija).

V namene tipizacije virusov gripe A podtipov H1N1pdm in H3N2 smo uporabili predhodno objavljane protokole za pomnoževanje dela gena za hemaglutinin (3, 4). Upoštevali smo pogoje reakcij, zapisane v citiranih člankih. Reakcije smo izvedli na aparatu LightCycler 2.0 (Roche, ZDA).

Podatke o kužninah, o pošiljatelju, vrsti uporabljene metode in rezultatu za testna obdobja smo zbrali v računalniških programih MBL in K21 analize, SRC Infonet d. o. o.

Klinični podatki

Retrospektivno smo pregledali zdravstveno dokumentacijo vseh bolnikov, starih 65 let ali več, ki so imeli v zaporednih sezonah 2015/16 in 2016/17 dokazano gripo tipa A in so bili zdravljeni na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Maribor oz. zaradi težjega poteka med zdravljenjem sprejeti na Oddelek za intenzivno interno medicino, saj naš oddelek nima Enote za intenzivno zdravljenje (EIZ), ampak samo Enoto intenzivne nege. Podatke smo zbirali za bolnike, ki so imeli dokazan podtip virusa pandemske gripe A(H1N1)pdm in podtip virusa gripe A(H3N2).

REZULTATI

V sezoni 2015/16 je bilo poslanih na testiranje 619 vzorcev, v sezoni 2016/17 pa 917 vzorcev. Sezona gripe traja v našem okolju običajno od 40. tedna (oktober) do 20. tedna (maj) naslednjega leta. Natančnejši rezultati

so navedeni v tabeli 1 in tabeli 2. Posebej smo pogledali bolnike, zdravljenе na Oddelku za infekcijske bolezni, hospitalno in ambulantno. V obeh letih je bilo na OIIM (ta služi tudi za intenzivno zdravljenje bolnikov iz Oddelka za infekcijske bolezni) sprejetih osem bolnikov z gripo, vsi so imeli dokazan podtip A(H3N2). Na Oddelku za infekcijske bolezni je bilo v sezoni 2015/16 osem bolnikov s podtipom A(H1N1)pdm, v sezoni 2016/17 pa nobenega.

V obeh sezonah se je gripa začela pojavljati v poznem jesenskem času, razširila pa se je šele v zimskem času, v prvih tednih naslednjega leta.

V tabeli 3 in tabeli 4 so zbrani podatki za bolnike z gripo tipa A, ki so bili obravnavani na Oddelku za infekcijske bolezni in v EIZ.

RAZPRAVA

V zadnjih dveh sezonah gripe smo obravnavali med bolniki z gripo tipa A v glavnem samo bolnike z virusom gripe podtipa H3N2, bolnikov z virusom gripe podtipa H1N1pdm je bilo le osem, kar predstavlja samo 6 %

bolnikov, zajetih v našo raziskavo. Statistične primerjave so posledično lahko zavajajoče in nezanesljive. Zdravljenje v EIZ so potrebovali samo bolniki z virusom gripe A podtipa H3N2. Zdravili smo nekoliko več žensk, intenzivno zdravljenje pa je potrebovalo več moških. Povprečna starost bolnikov je bila okrog 80 let, zelo starih bolnikov (nad 85 let) je bilo 26–43 %, kar je v skladu s podatki drugih avtorjev (5). Starost bolnikov, ki so potrebovali zdravljenje v EIZ, je bila nekoliko nižja, povprečno 75 let. Velika večina bolnikov je pridobila gripo v domačem okolju, delež bolnikov z gripo, pridobljeno v domu starejših občanov (DSO), je bil majhen. Nihče izmed stanovalcev DSO ni potreboval zdravljenja v EIZ. Poraja se vprašanje, ali je to zaradi višjega odstotka precepljenosti proti gripi med stanovalci DSO ali morda zaradi boljšega prepoznavanja zgodnjih faz bolezni in takojšnje uvedbe zdravljenja oziroma kemoprofilakse z zaviralci nevraminidaz.

Gripa se širi tudi po bolnišnicah, vendar naši podatki kažejo, da je bilo v bolnišnici pridobljenih obolenj v zadnjih dveh

Tabela 1. Število bolnikov z opravljenim testiranjem na gripo v sezoni 2015/16. UKC – Univerzitetni klinični center.

	Negativni izvid		Pozitivni izvid		Skupaj
	oktober – december 2015	januar – maj 2016	oktober – december 2015	januar – maj 2016	
UKC Maribor	43	445	1	130	619
Oddelek za infekcijske bolezni	20	112	1	42	175

Tabela 2. Število bolnikov s testiranjem na gripo v sezoni 2016/17. UKC – Univerzitetni klinični center.

	Negativni izvid		Pozitivni izvid		Skupaj
	oktober – december 2016	januar – maj 2017	oktober – december 2016	januar – maj 2017	
UKC Maribor	87	599	9	222	917
Oddelek za infekcijske bolezni	42	128	6	74	250

sezonah zelo malo (7 % oz. 4 %). Predpostavljamo, da je nizka bolnišnična obolevnost posledica takojšnje uvedbe kemoprofilakse pri kontaktnih z bolniki, ki imajo gripo.

Podatki o cepljenju proti gripi pred nastopom sezone gripe so žal zelo nezanesljivi, saj za več kot 40 % bolnikov z gripo tega podatka nismo mogli pridobiti, za bolnike, ki so se zdravili v EIZ, pa teh podatkov sploh ni. Proti gripi je bilo zanesljivi-

vo cepljenih 9 % vseh bolnikov, ki so imeli gripo, za približno polovico vseh obolelih pa vemo, da zanesljivo niso bili cepljeni. Precepljenost proti gripi je v Sloveniji v primerjavi z drugimi državami izjemno nizka, v starostni skupini 65 let in več le okrog 10 % (6). V ZDA so ugotovili, da je delež cepljenih proti gripi višji med bogatejšimi prebivalci, a tudi med revnimi je cepljenih več kot 60 % ljudi. V ZDA je cepljenih

Tabela 3. Podatki o bolnikih z gripo, zdravljenih na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja v sezoni 2015/16 in 2016/17. DSO – dom starejših občanov, CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*).

	Sezona 2015/16		Sezona 2016/17
	H1N1pdm	H3N2	H3N2
Število bolnikov	8	35	80
Spol:			
Moški	5 (62,5 %)	15 (43,0 %)	33 (41,0 %)
Ženske	3 (37,5 %)	20 (57,0 %)	47 (59,0 %)
Povprečna starost (leta)	79,75	78,5	82,6
Starost > 85 let	3 (37,5 %)	9 (26,5 %)	34 (43,0 %)
Doma pridobljena gripa	7 (87,5 %)	29 (82,6 %)	66 (82,5 %)
Gripa, pridobljena v DSO	0 (0 %)	4 (11,4 %)	10 (12,5 %)
Gripa, pridobljena v bolnišnici	1 (12,5 %)	2 (5,6 %)	3 (4 %)
Cepljeni proti gripi:			
Da	0 (0 %)	4 (11,4 %)	7 (9,0 %)
Ne	5 (62,5 %)	15 (42,9 %)	40 (50,0 %)
Ni podatka	3 (37,5 %)	16 (45,7 %)	33 (41,0 %)
Sekundarna pljučnica ob gripi	3 (37,5 %)	13 (37,1 %)	46 (57,5 %)
Pnevmokokna pljučnica	0 (0 %)	2 (5,7 %)	2 (4,0 %)
Povzročitelj ni opredeljen	3 (37,5 %)	11 (31,4 %)	43 (94,0 %)
Dihalna stiska	1 (12,5 %)	14 (40,0 %)	30 (37,5 %)
Povprečno število levkocitov (10⁹/l)	6,4 (4,56–8,43)	8,0 (4,20–19,89)	9,01 (1,52–30,02)
Povprečna vrednost CRP (mg/l)	68 (12–123)	94,7 (8–536)	87,26 (12–544)
Akutna ledvična odpoved	1 (12,5 %)	12 (34,3 %)	33 (41,0 %)
Poslabšanje kronične ledvične odpovedi	1 (12,5 %)	2 (5,7 %)	7 (8,8 %)
Zdravljenje z oseftamivirjem	2 (25,0 %)	29 (82,9 %)	68 (85,0 %)
Hospitalizacija zaradi gripe	4 (50,0 %)	23 (65,7 %)	51 (63,8 %)
Povprečno trajanje hospitalizacije (dnevi)	10	6	9,4
Vsaj ena pridružena bolezen	7 (87,5 %)	35 (100 %)	79 (98,8 %)
Smrtost	0 (0 %)	2 (6 %)	5 (6 %)

povprečno 69 % prebivalstva, skoraj enak delež je cepljenih tudi proti pnevmokoknim okužbam (7). Obstajajo pa tudi države, ki imajo delež precepljenih še nižji, npr. ruska raziskava je pokazala, da je pri njih cepljenih le 7,2 % ljudi (8). Vsakoletno cepljenje kot glavni način preprečevanja gripe je v Evropi priporočeno vsako leto. Cepljenje za tekočo sezono zmanjša potrebo po hospitalizaciji (9). Raziskave so pokazale, da se vsako leto proti gripi cepijo isti ljudje, saj jim je to že navada. Ti so zato relativno, ne

pa zanesljivo zaščiteni pred gripo, ker cepljenje predstavlja le relativno in ne popolnoma zanesljivo zaščito (10).

Med zapleti gripe je najpogostejša pljučnica, imelo jo je 37 % oz. 57 % bolnikov, med bolniki v EIZ pa 60 %, ni pa razlike med podtipoma virusa gripe H1N1pdm in H3N2. Povzročitelj je bil le redko dokazan, potrjeno pnevmokokno pljučnico sta imela samo po dva bolnika v vsaki sezoni. Ugotavljamo, da so ustrezni vzorci kužnin odvzeti le redko. Prav tako je mnogim bolnikom pogosto

Tabela 4. Podatki o bolnikih z gripo, zdravljenih na Oddelku za intenzivno interno medicino v sezonah 2015/16 in 2016/17. DSO – dom starejših občanov, CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*).

Sezona 2015/16 in 2016/17	
Število bolnikov	8
Spol:	
Moški	6 (75 %)
Ženske	2 (25 %)
Srednja starost (leta)	75,5
Starost > 85 let	0 (0 %)
Doma pridobljena gripa	6 (75 %)
Gripa, pridobljena v DSO	0 (0 %)
Gripa, pridobljena v bolnišnici	2 (25 %)
Cepljeni proti gripi:	
Da	0 (0 %)
Ne	0 (0 %)
Ni podatka	8 (100 %)
Sekundarna pljučnica ob gripi	5 (62,5 %)
Pnevmokokna pljučnica	0 (0 %)
Povzročitelj ni opredeljen	8 (100 %)
Dihalna stiska	8 (100 %)
Povprečno število levkocitov ($10^9/l$)	8,68 (1,72-12,58)
Povprečna vrednost CRP (mg/l)	99,8 (12-228)
Akutna ledvična odpoved	5 (62,5 %)
Poslabšanje kronične ledvične odpovedi	0 (0 %)
Zdravljenje z oseltamivirjem	8 (100 %)
Hospitalizacija zaradi gripe	8 (100 %)
Povprečno trajanje hospitalizacije (dnevi)	6, 25
Vsaj ena pridružena bolezen	8 (100 %)
Smrtnost	4 (50 %)

najprej predpisan antibiotik, k specialistu infektologu pa je napoten šele kasneje, ko ni pričakovane takojšnjega izboljšanja bolnikovega stanja. Specialisti tako zaradi predhodnega antibiotičnega zdravljenja ne uspemo dokazati povzročitelja.

Dihhalno stisko in potrebo po zdravljenju s kisikom smo ugotovili pri 35 % oz. 37 % bolnikov na Oddelku za infekcijske bolezni in pri vseh bolnikih v EIZ, običajno je bila indikacija za premestitev v EIZ prav potreba po umetnem predihavanju.

V laboratorijskih izvidih smo lahko pri vseh bolnikih spremljali število levkocitov, vrednosti C-reaktivne beljakovine (angl. *C-reactive protein*, CRP) in ledvično funkcijo ob prvem pregledu oz. sprejemu v bolnišnico. Povprečne vrednosti levkocitov so bile v mejah normale, a so nihale od levkopenije do izrazite levkocitoze, k čemur so doprinesli predvsem bolniki, ki so imeli pridružene resne hematološke bolezni. Vrednosti CRP so prav tako nihale. Ob sprejemu so bile v povprečju med 80–90 mg/l, pri bolnikih s podtipom virusa gripe H1N1pdm so bile nižje. Pri bolnikih v EIT so bile vrednosti nekoliko višje, v povprečju 100 mg/l. Nekaj izjemno visokih vrednosti CRP gre na račun bakterijskih pljučnic in težkih pridruženih bolezni. Po nekaterih avtorjih je vrednost CRP 100 ali več mg/l neodvisna napovedna vrednost za težek potek gripe (2, 5). Primerjali smo tudi vrednosti dušičnih retentov in ocenjevali ledvično odpoved. Akutno ledvično odpoved je imelo skoraj dve tretjini bolnikov v EIT, več kot tretjina bolnikov s H3N2 gripo in samo en bolnik s podtipom virusa gripe H1N1pdm. Pri manj kot 10 % bolnikov je prišlo do slabšanja kronične ledvične odpovedi.

Zdravljenje z zaviralci nevraminidaz (uporabljamo samo oseltamivir) je bilo uvedeno pri vseh bolnikih v EIT in pri več kot 80 % ostalih bolnikov s podtipom virusa gripe H3N2, manj pa pri bolnikih s podtipom H1N1, saj je bil pri teh potek nekoliko blažji. Za hospitalizacijo so se zdravniki odlo-

čili pri 60 % vseh bolnikov z dokazano gripo tipa A, ki so bili napoteni v urgentno (sprejemno) ambulantno Oddelka za infekcijske bolezni. Povprečno trajanje hospitalizacije je bilo v obeh sezonah devet dni. V EIT so bolniki ležali povprečno šest dni, nato so bili običajno premeščeni na Oddelk za infekcijske bolezni oz. na oddelek, kamor so sodili zaradi pridruženih bolezni. Skoraj vsi bolniki so imeli vsaj še eno pridruženo bolezen, predvsem internistično, le dva bolnika (v obeh sezonah) nista imela nobene znane pridružene bolezni. To je nekoliko več, kot so opisali drugi avtorji, kar morda pomeni, da sprejemamo samo najtežje bolnike, ostali pa ne poiščejo zdravniške pomoči ali niso napoteni k specialistu. V obsežni argentinski raziskavi je bil delež bolnikov s pridruženimi boleznimi nižji, vendar so zajeli bolnike vseh starosti, ne samo starejših. V tej raziskavi je bil večji delež hospitaliziranih v skupini s podtipom virusa gripe A(H1N1)pdm na račun bolnikov v starostni skupini 35–65 let, pri nas pa v skupini s podtipom virusa gripe A(H3N2), saj podtip H1N1pdm poteka pri mladih v hujši obliki, pri starejših pa ima blažji potek. Delež bolnikov, cepljenih proti gripi, je bil 52 %, kar so avtorji označili kot nizko precepljenost, za nas pa je ta odstotek nedosegljiv (11).

Smrtnost naših bolnikov v EIT je bila 50 %, pri bolnikih s podtipom virusa gripe H3N2 pa sicer 6 %. Zaradi podtipa virusa gripe H1N1pdm ni umrl nihče. Raziskave so pokazale, da so neodvisni dejavniki tveganja za smrt pri gripi pozna postavitve diagnoze ter pridružene bakterijske in glivne okužbe, ne pa maligna obolenja in imunosupresivno zdravljenje (12). Pridružene kronične bolezni ne predstavljajo nujno povečanega tveganja za smrtnost, starost pa predstavlja dejavnik tveganja pri obeh podtipih gripe tipa A (13). Po podatkih Centra za nadzor nad nalezljivimi boleznimi je 71–85 % vseh smrti zaradi gripe v starostni skupini 65 let in več (14).

ZAKLJUČKI

Primerjave naših bolnikov s podtipoma virusa gripe A H3N2 in H1N1pdm glede na zbrane podatke kažejo na nekoliko lažji potek bolezni pri podtipu H1N1pdm. Nihče od teh bolnikov ni umrl, zboleli so samo bolniki, ki niso bili cepljeni proti gripi. Nemška raziskava je pokazala, da potrebujejo hospitalizacijo zaradi podtipa virusa gripe H1N1pdm predvsem mlajši bolniki, kar najverjetneje drži tudi za naše bolnike (15). Zaradi majhnega deleža teh bolnikov v množici bolnikov, ki smo jo zdravili zaradi gripe, je statistična obravnava bolnikov lahko zavajajoča. Previdnost je potrebna tudi v primerjanju naših rezultatov z rezultati drugih raziskav.

Na žalost smo bili zaradi slabo zbranih anamnestičnih podatkov v dokumentacijah omejeni pri obdelavi kliničnih in epidemioloških podatkov. Pregled dokumentacije in zbranih podatkov je pokazal, da je pri starostnikih potek gripe podtipa A(H1N1)pdm nekoliko lažji kot pri podtipu A(H3N2), kar je skladno z rezultati drugih avtorjev. V azijskih državah je veliko več hospitalizacij zaradi gripe kot pri nas. Izstopamo pa po izredno nizkem deležu bolnikov, ki so bili cepljeni proti gripi. Na tem področju nas vse, ki delamo v zdravstvu, čaka še veliko dela. Zdravniki moramo biti vzor in dokler nekateri zdravniki sami odklanjajo cepljenje proti gripi, težko pričakujemo boljše rezultate. Ob zelo močni civilni iniciativi, ki nasprotuje vsem cepljenjem, tudi cepljenju proti gripi, bo naše delo še težje.

LITERATURA

1. Strle F. Gripa in ptičja gripa. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014. p. 306–14.
2. Hui DSC, Lee N, Chan PKS. A clinical approach to the threat of emerging influenza viruses in the Asia-Pacific region. *Respirology*. V tisku 2017.
3. Panning M, Eickmann M, Landt O, et al. Detection of Influenza A(H1N1) virus by real-time RT-PCR. *Eurosurveill*. 2009; 14 (36): 1–8.
4. World Health Organization. WHO information for molecular diagnosis of influenza virus - update [internet]. World Health Organization; 2014 [citirano 2017 Sep 13]. Dosegljivo na: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/molecular_diagnosis_in_fluenza_virus_humans_update_201403rev201505.pdf?ua=1/.
5. Minchole E, Figueredo A, Omenaca M, et al. Seasonal influenza AH1N1 pdm09 virus and severe outcomes: a reason for broader vaccination in non-elderly, at-risk people. *PLoS One*. 2016; 11 (11): 165711.
6. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Cepljenje proti gripi [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016 [citirano 2017 Sep 13]. Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/sl/pred-sezonsko-gripo-poskrbimo-za-zascito/>.
7. Norris T, Vahratian A, Cohen RA. Vaccination coverage among adults aged 65 and over: United States, 2015. NCHS Data Brief, no 281. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2017.
8. Bulgakova VA, Poromov AA, Grekova AI, et al. Pharmacoepidemiological study of the course of influenza and other acute respiratory viral infections in risk groups. *Ter Arkh*. 2017; 89 (1): 62–71.
9. Rondy M, Launay O, Castilla J, et al. Repeated seasonal influenza vaccination among elderly in Europe: effects on laboratory confirmed hospitalised influenza. *Vacc*. 2017; 35 (34): 4298–306.
10. Trucchi C, Paganino C, Orsi A, et al. Influenza vaccination in the elderly: why are the overall benefits still hotly debated? *J Prev Med Hyg*. 2015; 56 (1): E37–E43.
11. Kuszniarz G, Carolina C, Manuel RJ, et al. Impact of influenza in the post-pandemic phase: clinical features in hospitalized patients with influenza A (H1N1)pdm09 and H3N2 viruses, during 2013 in Santa Fe, Argentina. *J Med Virol*. 2017; 89 (7): 1186–91.
12. Hermann B, Lehnert N, Brodhun M, et al. Influenza virus infections in patients with malignancies – characteristics and outcome of the season 2014/15. A survey conducted by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36 (3): 565–73.
13. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 347: f5061.
14. Center for Disease Control and Prevention. What you should know and do this flu season if you are 65 years and older [internet]. Center for Disease Control and Prevention; 2017 [citirano 2017 Sep 13]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/65over.html/>.
15. von der Beck D, Seeger W, Herold S, et al. Characteristics and outcomes of a cohort hospitalized for pandemic and seasonal influenza in Germany based on nationwide inpatient data. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0180920.

Bojana Beović¹, Dora Stepan², Lea Ušaj³, Marija Petek Šter⁴

Okužbe in raba antibiotikov v socialnovarstvenih zavodih

Infections and Antibiotic Use in Long-Term Care Facilities

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe, antibiotiki, starostniki, socialnovarstveni zavod

Stanovalci v socialnovarstvenih zavodih zbolevajo za okužbami pogosteje kot drugo prebivalstvo, po nekaterih podatkih okužbo preboleva približno desetina stanovalcev. Najpogosteje zbolevajo za okužbami dihal in sečil, na tretjem mestu so okužbe kože in mehkih tkiv. Zelo pogosta je kolonizacija z večkratno odpornimi mikroorganizmi, ki so pogosteje tudi povzročitelji okužb. Predpisovanje antibiotikov je prav tako pogostejše, ob tem pa so možnosti za dobro diagnostiko okužb praviloma omejene. V preglednem članku predstavljamo rezultate tujih in nedavne slovenske točkovno-prevalenčne raziskave, ki osvetljujejo to področje. Rezultati raziskav so pomembno izhodišče za ukrepe, ki so potrebni za izboljšanje obravnave okužb in predpisovanje antibiotikov pri stanovalcih socialnovarstvenih zavodov.

ABSTRACT

KEY WORDS: infections, antibiotics, long-term care facility

Infections are more common in residents of long-term care facilities than in the general population. Some studies have shown that up to one tenth of the residents suffer from infections. The most common are respiratory tract and urinary infections followed by skin and skin structures infections. The residents are often colonized with multiple resistant bacteria which increases the risk for future infections with the same micro-organisms. Antibiotics are commonly prescribed, however, the diagnostic options including microbiological testing are often limited. In this review article, we present the results of the studies that have investigated the infections and antibiotic use in long-term care facilities including a recent Slovenian point-prevalence study. The results of the study present an important starting point for interventions aimed to improve the treatment of infections and antibiotic use in long-term care facilities.

¹ Prof. dr. Bojana Beović, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; bojana.beovic@kclj.si

² Dora Stepan, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Lea Ušaj, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Izr. prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

UVOD

Okužbe so pri starostnikih pogostejše kot pri mlajših odraslih ljudeh, pogosto potekajo težje, smrtnost je večja (1–3). Ogroženost starostnikov zaradi okužb se poveča zaradi staranja vseh funkcij imunskega sistema, pa tudi zaradi socialnih in epidemioloških vzrokov. Prepoznava okužbe je zabrisana zaradi fizioloških sprememb v starosti in zaradi prepletanja simptomatike s simptomi drugih bolezni in z neželenimi učinki zdravil (1, 3, 4).

Posebno družbeno breme predstavljajo okužbe pri starostniku tudi zato, ker se populacija stara. Po evropskih podatkih bo leta 2060 kar 30% evropskih prebivalcev starejših od 65 let (5). V Sloveniji bo takrat starejših od 65 let kar tretjina (33,4%) prebivalcev (6).

PROTIMIKROBNO ZDRAVLJENJE PRI STAROSTNIKU

Bolj pogoste okužbe in njihova težavna prepoznava pogojujejo, da starostniki prejema-jo antibiotike pogosteje kot mlajši odrasli (7). Pogostejše hospitalizacije starostnikov, drugi zdravstveni ukrepi in bivanje v negovalnih ustanovah povečujejo pogostnost kolonizacije in okužb z odpornimi bakterijami. Številna zdravila, ki jih prejema-jo starostniki, lahko součinkujejo z antibiotiki. Zato je predpisovanje antibiotikov pri starostnikih še posebej težavno (8). Protimikrobna zdravila pri starostnikih sicer veljajo za zdravila z večjim tveganjem neželenih učinkov (9).

Farmakokinetika protimikrobnih zdravil je spremenjena zaradi starostnih sprememb organov izločanja, spremenjena je absorpcija in zaradi spremenjene sestave telesa tudi porazdelitev (2). Najpogosteje pride do farmakokinetičnih sprememb v starosti pri zdravilih, ki se izločajo skozi ledvice (10). Večina protimikrobnih zdravil se izloča po tej poti, zato je treba odmerjanje prilagoditi.

Pri predpisu protimikrobne terapije starostniku je treba upoštevati tudi pomembna součinkovanja z drugimi zdravi-

li, ki jih starostniki pogosto prejemajo. Če ima bolnik predpisanih več zdravil, govorimo o polifarmakoterapiji, ki poveča verjetnost součinkovanj (11).

OKUŽBE V SOCIALNOVARSTVENIH ZAVODIH

V Sloveniji živi v socialnovarstvenih zavodih (SVZ) približno odstotek prebivalstva, v nekaterih državah razvitega sveta je odstotek še višji (6, 12). Veliko oskrbovancev SVZ je zelo starih, v Sloveniji je 17% stanovalcev SVZ starejših od 90 let (6). Okužbe so eden glavnih zdravstvenih problemov v SVZ in eden glavnih vzrokov za napotitev starostnika iz SVZ v bolnišnico (11, 13, 14). Pogostnost okužb se spreminja glede na obdobje v letu in se lahko močno poveča ob izbruhih bolezni, zato je ocena prevalence okužb s SVZ težavna. V večji italijanski raziskavi je bila prevalenca okužb 11,5% (15). Večina raziskav ocenjuje pogostnost okužb v SVZ z merjenjem števila bolnikov, ki prejema-jo antibiotično zdravljenje. V tabeli 1 so predstavljeni deleži posameznih okužb v SVZ po podatkih različnih raziskav.

Kolonizacija stanovalcev socialnovarstvenih zavodov z večkratno odpornimi bakterijami

Zaradi pogoste rabe protimikrobnih zdravil, pa tudi zaradi pogostih hospitalizacij, so starostniki, še posebej tisti, ki stanujejo v SVZ, pogosto kolonizirani ali okuženi z bakterijami, odpornimi proti antibiotikom, kot so proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), gramnegativne bakterije z razširjenim spektrom betalaktamaz (angl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL) in *Clostridium difficile*. Kolonizacija se največkrat pojavi med zdravljenjem v bolnišnici; bolnik prinese večkratno odporno bakterijo v SVZ in tam nato pride do kolonizacije ali okužbe več stanovalcev (4, 12, 21). V ameriških raziskavah poročajo,

Tabela 1. Odstotni deleži posameznih okužb pri stanovalcih SVZ (16–20). ECDC – Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni (angl. *European Center for Disease Prevention and Control*).

Raziskava, leto raziskave	Okužbe dihal (%)	Okužbe sečil (%)	Okužbe kože in mehkih tkiv (%)
ECDC, 2013	31,2	31,2	22,8
Belgija, 2012	31,8	49,5	
Nizozemska	15–36	32–66	13–18
Avstralija	36,8	26,9	
Slovenija, 2016	42,7	33,3	19,6

da je pogostnost MRSA v SVZ 4–26 % (22–24). Nemška točkovno-prevalenčna raziskava iz leta 2013 je pokazala, da je bila v nekaterih nemških SVZ prevalenca MRSA 6,5 %, prevalenca ESBL in drugih večkratno odpornih po Gramu negativnih bakterij (angl. *multidrug-resistant Gram-negative bacteria*, MDRGN) 17,8 % in prevalenca proti vankomicinu odpornih enterokokov (angl. *vancomycin-resistant enterococci*, VRE) 0,4 % (25). Nedavni sistematični pregled raziskav iz vsega sveta je pokazal, da je v SVZ z bakterijami, ki izločajo ESBL, povprečno koloniziranih 18 % stanovalcev negovalnih ustanov. Razlike med raziskavami so bile zelo velike, v nekaterih državah so ugotavljali nekajodstotno kolonizacijo, drugje je bilo koloniziranih več kot polovica stanovalcev (26).

Predpisovanje protimikrobne terapije v socialnovarstvenih zavodih

Prebivalci SVZ razmeroma pogosto prejmejo protimikrobno terapijo. Kar 47–79 % stanovalcev vsaj enkrat letno prejme protimikrobno terapijo, ki naj v večini primerov sploh ne bi bila indicirana. Takšna pogosta raba antibiotikov prispeva k razvoju odpornosti bakterij (18). Po podatkih do sedaj izvedenih raziskav, je delež stanovalcev, ki v določenem trenutku prejmejo antibiotik, zelo različno. V lanskem letu je bila opravljena vseslovenska točkovno-prevalenčna raziskava, v katero sta bili zajeti dve

tretjini slovenskih SVZ (20). V Evropi so do sedaj izvedli dva večja projekta, ki ju je podprl Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni (angl. *European Center for Disease Prevention and Control*, ECDC) (16, 27). Rezultati obeh raziskav so predstavljeni v tabeli 2. V raziskavah je sodelovala tudi Slovenija, vendar sta bila vključena le dva SVZ, zato so bili podatki za našo državo ocenjeni kot slabo reprezentativni.

V lanskem letu izvedeni vseslovenski točkovno-prevalenčni raziskavi je bil delež bolnikov, ki so prejeli antibiotik, 2,4 % (20).

Obe evropski raziskavi sta pokazali, da je največ stanovalcev prejelo penicilinske antibiotike, kinolone in druga protibakterijska zdravila (Jo1X, po klasifikaciji ATC), v večini primerov je bil predpisan nitrofurantoin. V omenjeni slovenski raziskavi so penicilinom prav tako sledili kinoloni, na tretjem mestu so bili sulfonamidni kemoterapevtiki (20). Med penicilinskimi antibiotiki je bil v Sloveniji najbolj pogost amoksicilin s klavulansko kislino, v drugih državah je bilo razmerje med penicilinskimi antibiotiki in penicilinskimi antibiotiki z zaviralci betalaktamaz zelo različno.

V večini primerov so antibiotik v slovenski raziskavi predpisali družinski zdravniki stanovalcev SVZ (20). Enako je bilo v prvi evropski raziskavi, ki je beležila ta podatek, vendar so bile razlike med državami velike (27).

V obeh evropskih raziskavah je bila vsaj ena mikrobiološka preiskava opravljena

Tabela 2. Podatki o deležu stanovalcev v socialnovarstvenih zavodih v evropskih državah iz obeh točkovno-prevalenčnih raziskav ECDC (16, 27).

Država	Delež stanovalcev, ki je prejel antibiotik (%)	
	2010	2013
Avstrija	1,8	
Belgija	4,3	5,1
Bolgarija	2,5	
Hrvaška	1,8	1,8
Češka	2,9	11,3
Ciper	1,6	
Danska	10,9	11,3
Finska	9,8	6,6
Francija	3,1	
Nemčija	1,2	1,9
Grčija	2,8	7,4
Madžarska	1,5	1,3
Irska	11,3	9,7
Italija	4,6	3,9
Litva	0,9	
Luksemburg	4,5	
Malta	2	3,2
Nizozemska	3,5	6,1
Norveška		8,3
Portugalska	9,2	7,7
Slovenija	2,3	1,5
Španija	0,8	
Švedska	3,6	2,7
Anglija	12,7	9,0
Severna Irska	8,7	10,6
Škotska	7,4	
Wales	6,5	7,5
Skupaj	4,3	4,4

v povprečju pri 25 oz. 31 %, v Sloveniji pa le pri 5,2 % (16, 20, 27).

ZAKLJUČEK

Okužbe so v SVZ pogoste, prav tako je pogosto zdravljenje z antibiotiki in okužbe oz.

koloniziranost z večkratno odpornimi bakterijami. Zaradi tega moramo obravnavo okužb in predpisovanje antibiotikov v SVZ nujno spremljati in izboljšati. Podatki mednarodnih raziskav so pokazali različne deleže stanovalcev, ki prejemajo antibiotike.

Deloma gre lahko to na račun predpisovalnih navad zdravnikov, deloma pa gotovo na račun različne strukture stanovalcev v različnih državah. Zelo različna je tudi struktura predpisanih antibiotikov in delež stanovalcev, koloniziranih z večkratno odpornimi bakterijami. Predpisovanje širokospektralnih antibiotikov gotovo vpliva na delež koloniziranih stanovalcev. Obenem pa se moramo zavedati, da je zdravljenje stanovalcev,

ki so kolonizirani z odpornimi bakterijami, zelo zahtevno in da je ob uporabi le peroralnih zdravil lahko pogosto neučinkovito. V Sloveniji predpisovanje antibiotikov v SVZ ni zelo pogosto, bolj zaskrbljujoča pa je struktura predpisanih antibiotikov in zelo skromna uporaba mikrobiološke diagnostike. Zato so tudi v Sloveniji nujno potrebni ukrepi za izboljšanje obravnave stanovalcev SVZ z okužbo.

LITERATURA

1. Beović B. Posebnosti antibiotičnega zdravljenja v starosti. In: Angeleski H, Baklan Z, Beović B, eds. Pristop k starostniku z okužbo. 10. Bedjaničev simpozij/strokovno srečanje z učnimi delavnicami; 2015 May 29–30; Maribor, Slovenija. Maribor: Univerzitetni klinični center, Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja; 2015. p. 51–6.
2. Bellmann-Weiler R, Weiss G. Pitfalls in the diagnosis and therapy of infections in elderly patients – a mini-review. *Gerontology*. 2009; 55 (3): 241–9.
3. McClean P, Hughes C, Tunney M, et al. Antimicrobial prescribing in European nursing homes. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66 (7): 1609–16.
4. Montoya A, Cassone M, Mody L. Infections in nursing homes. *Clin Geriatr Med*. 2016; 32 (3): 585–607.
5. European Commission. Employment, social affairs & inclusion Eurostat demography report. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015.
6. Statistični urad Republike Slovenije. Starejše prebivalstvo v Sloveniji [internet]. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije; 2016 [citirano 2016 Aug 31]. Dosegljivo na: <http://www.stat.si/doc/StarejsePrebivalstvo.pdf>.
7. Čižman M. Dan antibiotikov 2013. *Isis*. 2013; 22 (11): 61–3.
8. Faulkner C, Cox H, Williamson C. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (7): 997–1004.
9. Hu K, Matayoshi A, Stevenson FT. Calculation of the estimated creatinine clearance in avoiding drug dosing errors in the older patients. *Am J Med Sci*. 2001; 322 (3): 133–6.
10. Drofenik P. Problemi medikacije pri starejših. In: Angeleski H, Baklan Z, Beović B, eds. Pristop k starostniku z okužbo. 10. Bedjaničev simpozij/strokovno srečanje z učnimi delavnicami; 2015 May 29–30; Maribor, Slovenija. Maribor: Univerzitetni klinični center, Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja; 2015. p. 45–50.
11. Kotnik Kevorkijan B, Skok P, Saletinger R. Okužbe v domovih starejših občanov. In: Angeleski H, Baklan Z, Beović B, eds. Pristop k starostniku z okužbo. 10. Bedjaničev simpozij/strokovno srečanje z učnimi delavnicami; 2015 May 29–30; Maribor, Slovenija. Maribor: Univerzitetni klinični center, Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja; 2015. p. 137–47.
12. Crnich C, Jump R, Trautner B. Optimizing antibiotic stewardship in nursing homes: a narrative review and recommendations for improvement. *Drugs Aging*. 2015; 32 (9): 699–716.
13. Moro ML, Jans B, Cookson B, et al. The burden of healthcare-associated infections in European long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31 (Suppl 1): 59–62.
14. El-Solh AA, Peter M, Alfarah Z, et al. Antibiotic prescription patterns in hospitalized patients with nursing home-acquired pneumonia. *J Hosp Med*. 2010; 5 (3): 5–10.

15. Marchi M, Grilli E, Mongardi M, et al. Prevalence of infections in long-term care facilities: how to read it? *Infection*. 2012; 40: 493–500.
16. ECDC. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities [internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 [citirano 2016 Aug 31]. Dosegljivo na: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-point-prevalence-survey-long-term-care-facilities-2013.pdf/>
17. Latour K, Catry B, Broex E, et al. Indications for antimicrobial prescribing in European nursing homes: results from a point prevalence survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012; 21 (9): 937–44.
18. Van Buul LW, Van der Steen J, Veenhuizen RB, et al. Antibiotic use and resistance in long term care facilities. *JAMDA*. 2012; 13 (6): 568.
19. Lim CJ, McLellan SC, Cheng AC, et al. Surveillance of infection burden in residential aged care facilities. *Med J Aust*. 2012; 196 (5): 327–31.
20. Ušaj L, Stepan D, Beović B, et al. Antibiotic prescribing in long-term care facilities in Slovenia, a point prevalence study. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; 2017 Apr 22–25; Vienna, Austria. Vienna: ECCMID; c2017.
21. Noreddin AM, Haynes V. Use of pharmacodynamic principles to optimise dosage regimens for antibacterial agents in the elderly. *Drugs Aging*. 2007; 24 (4): 275–92.
22. Gianella M, Tedeschi S, Bartoletti M, et al. Prevention of infections in nursing homes: antibiotic prophylaxis versus infection control and antimicrobial stewardship measures. *Exp Review of Anti-infect Ther*. 2016; 14 (2): 210–30.
23. Pop-Vicas A, Mitchell SL, Kandel R, et al. Multidrug-resistant gram-negative bacteria in a long-term care facility: prevalence and risk factors. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56 (7): 1276–80.
24. Hudson LO, Reynolds C, Spratt BG, et al. Diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from residents of 26 nursing homes in Orange County, California. *J Clin Microbiol*. 2013; 51 (11): 3788–95.
25. Hogardt M, Proba P, Mischler D, et al. Current prevalence of multidrug-resistant organisms in long-term Care Facilities in the Rhine-Main District, Germany. *Nemčija*: 2013. *Euro Surveill*. 2015; 20 (26): 21171.
26. Flokas ME, Alevizakos M, Shehadeh F, et al. ESBL-producing Enterobacteriaceae colonization in long-term care facilities (LTCFs): a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. V tisku 2017.
27. ECDC Surveillance report. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities May–September 2010 [internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 [citirano 2017 Sept 6]. Dosegljivo na: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-1/>

Katarina Prosenc Trilar¹, Nataša Berginc², Maja Sočan³

Značilnosti okužbe z različnimi tipi in podtipi virusa gripe v različnih starostnih skupinah

Infections with Different Influenza Types and Subtypes in Distinct Age Groups

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: starostniki, virus gripe tipa A, virus gripe tipa B, podtipi virusa gripe, spremljanje gripe

IZHODIŠČA. Okužba z virusi gripe običajno povzroča nezapleteno in samoomejujoče obojenje, včasih je potek tudi asimptomatski. Bolezen lahko poteka v težji obliki pri starejših, otrocih, bolnikih s predhodnimi boleznimi in občasno tudi pri prej zdravih ljudeh. METODE. V zadnjih petih sezonah gripe (sezona 2012/13 do 2016/17) smo natančneje preučili podatke o hospitalizacijah in prisotnosti simptomov, ki nakazujejo prizadetost pljuč ob poteku gripe (oteženo dihanje, rentgensko potrjena pljučnica in bronhitis) pri starejših bolnikih. Starejše bolnike z gripo smo razdelili na pet podskupin glede na naraščajočo starost. REZULTATI. Delež bolnikov s potrjeno gripo so naraščali od 36,2 % hospitaliziranih v starostni skupini 65–70 let do 54,2 % v starostni skupini nad 85 let. Največji porast v deležu hospitaliziranih je bil pri bolnikih, starih več kot 75 let, prav tako je pri njih največji delež tistih, ki so imeli težave z dihanjem. Delež bolnikov s pljučnico se je močno povečal pri bolnikih nad 70 let in še porasel pri starejših od 85 let, delež bolnikov z bronhitisom je s starostjo postopno naraščal. Pri bolnikih, ki so bili sprejeti v bolnišnico, je bilo približno enako število potrjenih okužb z virusom gripe A in B. Očitnejše so bile razlike med podtipoma virusa gripe A. Podtip A(H3N2) je pri starejših bolnikih zahteval več hospitalizacij in povzročil težji potek bolezni kot podtip A(H1N1)pdm09. ZAKLJUČKI. Boljše poznavanje klinične slike in drugih specifičnosti v ožjih starostnih skupinah starejših bolnikov lahko pripomore k boljšemu predvidevanju poteka bolezni, zdravljenju, načrtovanju zaščite s protivirusnimi zdravili v izbruhih ter cepljenju. K preučevanju bremena in poteka bolezni bi veliko dodali podatki o trajanju hospitalizacije ter smrtnosti.

¹ Mag. Katarina Prosenc Trilar, univ. dipl. biol., Laboratorij za javnozdravstveno virologijo, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Bohoričeva ulica 15, 1000 Ljubljana; katarina.prosenc@nlzoh.si

² Nataša Berginc, univ. dipl. mikrobiol., Laboratorij za javnozdravstveno virologijo, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Bohoričeva ulica 15, 1000 Ljubljana; natasa.berginc@nlzoh.si

³ Izr. prof. dr. Maja Sočan, dr. med., Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana; maja.socan@nijz.si

ABSTRACT

KEY WORDS: elderly, influenza virus type A, influenza virus type B, influenza virus subtypes, influenza surveillance

BACKGROUND. Infection with influenza viruses is usually self-limited, uncomplicated acute respiratory disease, sometimes even without the symptoms. However, severe disease and complications may occur in elderly, in children, in people with underlying medical conditions, and in some otherwise healthy people. **METHODS.** We studied hospitalizations, occurrence of difficulty breathing, pneumonia and bronchitis in the age group over 64 over the last five influenza seasons; from the season 2012/13 to 2016/17. The age group was divided in to five sub-groups. **RESULTS.** Shares of hospitalizations were increasing from 36,2% in the 64 to 70 years age group to 54,2% in the group of patients older than 85 years. The largest increase occurs in patients older than 75 years of age. At this age, also the share of patients with difficult breathing showed the highest increase. The percentage of patients with pneumonia rose significantly after 70 years of age and again after 85 years of age. The shares of patients with bronchitis grew more steadily through the age groups. Differences in hospitalizations of the elderly over 64 years infected with influenza A and influenza B were not very apparent. More prominent were the differences in infection with different subtypes of influenza A. The A(H3N2) subtype caused more hospitalizations and a more severe course of the disease than the A(H1N1)pdm09 subtype. **CONCLUSIONS.** Better insight into clinical specifics of influenza in more precise age groups may contribute to better predictions about the course of the disease, treatment, planning of prophylaxis with antiviral drugs in outbreaks, and vaccination planning. Data about duration of hospitalisation and mortality would also prove useful in enhancing the quality of disease management.

IZHODIŠČA

Gripa je akutna okužba dihal, ki jo pri ljudeh povzročajo ortomiksovirusi gripe tipa A, to so virusi podtipa A(H1N1)pdm09 in A(H3N2) ter virusi gripe tipa B. Prizadene ljudi vseh starosti. Okužba večinoma poteka kot nezapletena in samoomejujoča akutna okužba dihal, včasih je potek tudi asimptomatski. Pri starejših, otrocih, bolnikih s predhodnimi boleznimi in občasno tudi pri prej zdravih ljudeh bolezni lahko poteka v težji obliki, možni so zapleti, ki zahtevajo sprejem v bolnišnico. Izid bolezni ni vselej ugoden (1, 2). Epidemiološko in virološko spremljanje gripi podobnih bolezni po starostnih skupinah je v svetu in v Sloveniji dobrodu uveljavljeno (3–5). Spremljanje obravnava starejše od 65 let kot enotno skupino s približno enakimi zdravstvenimi

izidi. Zaradi podaljševanja življenjske dobe, na splošno boljšega zdravstvenega stanja starejše populacije in večje aktivnost starejših se postavlja vprašanje, ali so zdravstveni izidi v starostnih skupinah po 65. letu primerljivi med naraščajočimi starostnimi skupinami. Starejše od 65 let smo razdelili na podskupine po starosti in preučili podatke, ki se zberejo v okviru Nacionalnega programa spremljanja gripe.

METODE

V raziskavi so zajeti vzorci zgornjih dihal bolnikov z gripi podobno boleznijo (GPB), odvzeti v 45 ambulantah primarnega zdravstva, ki so vključene v mrežo Nacionalnega programa spremljanja gripe in drugih akutnih okužb dihal, in v dveh splošnih bolnišnicah, ki sta del mreže.

V Laboratoriju za javnozdravstveno virologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano smo v vseh vzorcih z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času dokazovali prisotnost virusov gripe tipa A, B ter podtipov gripe A; A(H1N1)pdm09 in A(H3N2) (6). Odvzete vzorce so spremljali podatki o starosti, hospitalizaciji, pojavu oteženega dihanja, pljučnice in bronhitisa.

Ambulante primarnega zdravstva, vključene v mrežo Nacionalnega programa spremljanja gripe in drugih akutnih okužb dihal, so tedensko poročale o številu obiskov zaradi GPB in akutnih okužb dihal (AOD) po starostnih skupinah: ≤ 3 leta, 4–7 let, 8–14 let, 15–19 let, 20–64 let in ≥ 65 let.

Zajeli smo vzorce in podatke petih sezon gripe, to je od sezone 2012/13 do sezone 2016/17.

Primerjali smo deleže bolnikov z GPB, pri katerih smo dokazali virus gripe po starostnih skupinah. Ugotavljali smo deleže hospitalizacij pri bolnikih z laboratorijsko potrjeno gripo v različnih starostnih skupinah. Starejše od 65 let smo nadalje razdelili v pet podskupin (56–70 let, 71–75 let, 76–80 let, 81–85 let ter ≥ 86 let). Analizirali smo podatek o težjem dihanju, prisotnosti pljučnice in bronhilitisa pri bolnikih s potrjeno okužbo z virusom gripe v teh starostnih skupinah. Ugotavljali smo povezanost podtipa gripe s sprejemom v bolnišnico ter težjim potekom obolenja v različnih starostnih skupinah predvsem starejših bolnikov.

REZULTATI

V petih sezonah gripe od sezone 2012/13 do 2016/17 smo prisotnost virusov gripe dokazovali v 12.768 vzorcih zgornjih dihal. Viruse gripe smo dokazali v 2.960 vzorcih, v 2.036 primerih virus gripe tipa A in v 924 primerih virus gripe tipa B. Podtip gripe A(H1N1)pdm smo določili v 787 vzorcih in A(H3N2) v 302 vzorcih. Deleži bolnikov z GPB, pri katerih smo dokazali okužbo z virusom gripe, in deleži hospitaliziranih bolnikov z gripo po starostnih sku-

pinah ter po tipih in podtipih gripe so prikazani v tabeli 1.

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, ki so bili okuženi s katerikoli virusom gripe, je bilo oteženo dihanje prisotno v 62,2 % (najpogosteje pri okužbi z virusi A(H3N2), v 65,2 %), pljučnica v 26,6 % in bronhitis v 16,0 %. Podrobnejši rezultati po tipih in podtipih gripe ter starostnih skupinah so prikazani v tabeli 2.

Delež hospitaliziranih bolnikov v starostni skupini ≥ 65 let se je razlikoval v posameznih sezonah. Najvišji je bil v sezoni 2015/16 (56,3 %), ko so v populaciji prevladoval okužbe z virusom gripe podtipa A(H3N2), in najnižji v sezoni 2012/13 (25,3 %), ko so prevladoval okužbe z virusom gripe podtipa A(H1N1)pdm09 (tabela 3). Incidenca GPB je bila najvišja v sezoni 2015/16, ko je prevladoval virus gripe podtipa A(H3N2). Tudi deleži težjih potekov bolezni (pojav oteženega dihanja, pljučnice in bronhitisa) so se med sezonami razlikovali, kar prikazujemo v tabeli 3.

RAZPRAVA

V petih sezonah gripe od sezone 2012/13 do 2016/17, ki smo jih analizirali v naši raziskavi, je bil delež bolnikov z gripo ne glede na tip in podtip virusa gripe, ki so bili hospitalizirani, visok v starostni skupini od 0 do 3 let (27,7 %) in najvišji pri bolnikih nad 64 let (46,9 %). Pri bolnikih ≥ 65 let so bile bistvene razlike v deležih hospitaliziranih med posameznimi starostnimi podskupinami (od 36,2 % v skupini ≥ 65 do 70 let do 54,2 % v skupini nad 85 let). Največji porast v deležu hospitaliziranih je bil pri bolnikih, starih več kot 75 let. Podobno ugotavljajo tudi v raziskavi hospitalizacij in umrljivosti povezanih z gripo v Združenem kraljestvu (7).

Primerjali smo tri simptome in znake, ki nakazujejo težji potek okužbe z virusom gripe pri bolnikih ≥ 65 let: oteženo dihanje, pljučnico in bronhitis. Ne glede na tip ali podtip virusa gripe so se vsi trije simptomi/

Tabela 1. Deleži bolnikov z gripi podobno boleznijo z dokazano okužbo z virusom gripe in deleži hospitaliziranih bolnikov z gripo po starostnih skupinah. Poz. – pozitiven vzorec (dokazana prisotnost virusa v vzorcu zgornjih dihal).

Delež (%)	Starost (leta)										
	0-3	4-7	8-14	15-19	20-64	≥ 65	65-70	71-75	76-80	81-85	≥ 86
Poz. gripa (tip A in B skupaj)	8,8	26,6	30,0	32,7	37,4	31,1	31,8	30,4	32,3	29,4	31,4
Poz. gripa – hospitalizirani	27,7	20,3	11,6	4,8	13,5	46,9	36,2	42,1	49,7	51,0	54,2
Poz. gripa A – hospitalizirani	29,0	20,5	11,2	2,4	12,8	44,6	32,1	42,0	50,4	42,5	54,4
Poz. gripa B – hospitalizirani	24,3	20,0	12,0	10,0	16,0	52,1	43,5	42,4	47,9	72,1	53,7
Poz. A(H1N1)pdm09 – hospitalizirani	22,0	17,6	20,5	3,7	11,9	43,9	30,6	44,8	53,8	35,7	65,0
Poz. A(H3N2) – hospitalizirani	35,8	22,1	8,4	6,1	13,5	45,1	32,6	40,7	49,4	44,9	52,5

Tabela 2. Delež bolnikov s težjimi poteki bolezni v različnih starostnih skupinah in pri okužbah z različnimi tipi in podtipi gripe. A – virus gripe tipa A, B – virus gripe tipa B, N – število bolnikov.

Tip/podtip virusa gripe	Simptom	Starost (leta)					
		Vsi ≥ 65	65-70	71-75	76-80	81-85	≥86
A in B (N = 127)	oteženo dihanje (%)	62,8	44,9	55,4	73,0	66,4	70,8
	pljučnica (%)	26,6	15,7	29,8	29,4	26,2	31,7
	bronhitis (%)	16,0	12,6	14,0	16,6	20,1	15,8
A (N = 81)	oteženo dihanje (%)	64,2	43,2	60,2	75,7	67,9	68,4
	pljučnica (%)	26,7	12,3	31,8	30,4	26,4	30,4
	bronhitis (%)	15,6	8,6	14,8	16,5	19,8	16,5
B (N = 46)	oteženo dihanje (%)	59,7	47,8	42,4	66,7	62,8	75,6
	pljučnica (%)	26,5	21,7	24,2	27,1	25,6	34,1
	bronhitis (%)	17,1	19,6	12,1	16,7	20,9	14,6
A(H1N1)pdm09 (N = 36)	oteženo dihanje (%)	61,9	41,7	55,2	76,9	78,6	65,0
	pljučnica (%)	25,2	16,7	31,0	34,6	17,9	30,0
	bronhitis (%)	17,3	8,3	10,3	15,4	32,1	25,0
A(H3N2) (N = 43)	oteženo dihanje (%)	65,2	41,9	62,7	74,2	66,7	69,5
	pljučnica (%)	27,7	9,3	32,2	30,3	29,5	30,5
	bronhitis (%)	14,9	9,3	16,9	16,9	15,4	13,6

Tabela 3. Razmerja med krožečimi tipi in podtipi virusa gripe v posameznih sezonah ter deleži okužb z gripo, hospitalizacij bolnikov s potrjeno gripo, prisotnost oteženega dihanja, pljučnice, bronhitisa ter incidenca gripi podobne bolezni pri bolnikih ≥ 65 let. A – virus gripe tipa A, B – virus gripe tipa B, H1 – virus gripe podtipa A(H1N1)pdm09, H3 – virus gripe podtipa A(H3N2), GPB – incidenca gripi podobne bolezni pri starejših od 64 let na 100.000 prebivalcev.

Sezona	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17
Deleži tipov virusa gripe	47 % A, 53 % B	98 % A, 2 % B	62 % A, 38 % B	95 % A, 5 % B	60 % A, 40 % B
Deleži podtipov virusa gripe A	86 % H1, 14 % H3	0 % H1, 100 % H3	79 % H1, 21 % H3	19 % H1, 81 % H3	0 % H1, 100 % H3
Pozitivni na gripo (A in B) (%)	31,3	29,4	37,2	22,3	31,1
Delež hospitaliziranih (%)	25,3	34,6	54,4	56,3	46,9
Oteženo dihanje (%)	43,0	42,3	66,1	73,8	62,8
Pljučnica (%)	24,1	17,9	23,0	35,0	26,6
Bronhitis (%)	15,2	6,4	14,6	20,4	16,0
GPB	43,5	70,9	65	121	62

znaki z naraščajočo starostjo pojavljali pogosteje, a z različno dinamiko. Delež bolnikov, ki so ob gripo težje dihal, se je močno povečal pri starejših od 75 let. Delež pljučnic je precej narastel nad 70 let, kar ugotavljajo tudi v španski raziskavi (11). Delež bolnikov s potrjeno gripo in bronhitisom je s starostjo enakomerno naraščal.

Primerjava okužb z virusom gripe tipa A in B pri vseh bolnikih ≥ 65 let starosti je pokazala več primerov težjega dihanja pri okužbi z virusom gripe tipa A (64,2 %) kot pri okužbi z virusom gripe tipa B (59,7 %), primerov pljučnic je bilo pri obeh tipih gripe enako, bronhitisa pa nekaj več pri okužbi z virusom gripe tipa B. V starostni skupini nad 85 let je bilo pri okužbah z virusom gripe tipa B bistveno več pljučnic (75,6 %) kot pri okužbah z virusom gripe tipa A (68,4 %). V raziskavah večinoma ugotavljajo, da povzroča podtip virusa gripe A(H1N1)pdm09 težjo klinično sliko pri mlajših in A(H3N2) pri starejših bolnikih, kar je v skladu tudi z našimi ugotovitvami (8, 9). Zaznali smo precejšnje razlike med posameznimi starostnimi skupinami. Pri bolni-

kih (ne glede na podtip virusa gripe A) se delež bolnikov z oteženim dihanjem pri starosti nad 75 let poveča, prav tako se poveča število primerov pljučnic pri starosti nad 70 let. Primerjali smo posamezne sezone, v katerih so v populaciji prevladovali okužbe z različnimi tipi in podtipi gripe in deleže hospitalizacij, težjih potekov bolezni in incidenco GPB v starostni skupini ≥ 65 let. V sezoni 2015/16, ko je močno prevladoval virus gripe podtipa A(H3N2), smo pri starejših od 65 let pričakovano opazili največ hospitalizacij okuženih bolnikov ter največ primerov oteženega dihanja, pljučnic in bronhitisov. Tudi v sezoni 2016/17 je prevladoval virus gripe podtipa A(H3N2), vendar se ji je v 40 % pridružil virus gripe tipa B; hospitalizacij ter težjih potekov bolezni je bilo manj. Najnižji delež hospitalizacij (25,3 %) smo zaznali v sezoni 2012/13, ko je bilo virusa gripe tipa A 47 %, od tega 86 % podtipa A(H1N1)pdm09 in virusa gripe tipa B 53 %. Tudi incidenca GPB v populaciji ≥ 65 let je bila najvišja v sezonah, ko je prevladoval podtip A(H3N2), in najnižja, ko je prevladoval podtip A(H1N1)pdm09.

ZAKLJUČEK

V raziskavi smo potrdili, da je pri vseh starostnih skupinah običajno potek okužb z virusom gripe tipa A nekoliko težji kot z virusom gripe tipa B, a razlike niso zelo velike, zato je potrebno okužbam z virusom gripe tipa B nameniti enako pozornost kot okužbam z virusom gripe tipa A. Ugotovili smo, da se v skupini nad 64 let po posameznih starostnih skupinah deleži hospitaliziranih bolnikov, primerov oteženega dihanja, pljučnic in bronhitisa precej razlikujejo. Do večjega porasta deležev pride po 75. in nadalje po 80. letu starosti. V sezo-

nah, ko v populaciji prevladujejo okužbe z virusom gripe tipa A(H3N2), lahko pričakujemo pri bolnikih ≥ 65 let več GPB, hospitalizacij in težjih potekov bolezni, saj ta podtip pri starejši populaciji povzroča težjo klinično sliko.

Boljše poznavanje specifičnosti v posamezni starostni skupini starejših bolnikov lahko pripomore k boljšemu predvidevanju poteka bolezni, načrtovanju zaščite s protivirusnimi zdravili v izbruhih ter cepljenju. K preučevanju bremena in poteka bolezni pri starejših bi veliko dodali še podatki o času hospitalizacije ter smrtnosti.

LITERATURA

1. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48 (8): 1003–32.
2. Reina J, López C, Morales C, et al. Age change in the influenza A (H1N1)pdm09 after the evolution from pandemic to seasonal epidemic. *Med Clin (Barc)*. 2014; 143 (10): 468–70.
3. WHO Regional Office for Europe guidance for sentinel influenza surveillance in humans [internet]. Copenhagen: World Health Organization; c2011 [citirano 2016 Oct 5]. Dosegljivo na: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/90443/E92738.pdf
4. Global epidemiological surveillance standards for influenza [internet]. Geneva: World Health Organization; c2013 [citirano 2016 Oct 5]. Dosegljivo na: http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.pdf
5. Proscenc K, Sočan M. Epidemiological and virological surveillance of influenza and influenza like illness in Slovenia. *Rad, Croatian Academy of Sciences and Arts. Medical science: Medical Sciences*. 2006; 496 (30): 37–51.
6. Chen Y, Dawei C, Shufa Z, et al. Simultaneous detection of influenza A, influenza B and respiratory syncytial viruses and subtyping of influenza A H3N2 virus and H1N1 (2009) virus by multiplex real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2011; 49 (4): 1653–6.
7. Matias G, Taylor RJ, Haguinet F, et al. Modelling estimates of age-specific influenza-related hospitalisation and mortality in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 2016; 16: 481.
8. Peng W, Goldstein E, Ming Ho L, et al. Excess mortality associated with influenza A and B virus in Hong Kong, 1998–2009. *JID*. 2012; 206 (12): 1862–71.
9. Xi-Ling W, Yang L, Chan KH, et al. Age and sex differences in rates of influenza-associated hospitalizations in Hong Kong. *Am J Epidemiol*. 2015; 182 (4): 335–44.
10. Tran D, Vaudry W, Moore D, et al. Hospitalization for influenza A versus B. *Pediatrics*. 2016; 138 (3).
11. Ramos JM, García-Navarro MM, González de la Aleja MP, et al. Seasonal influenza in octogenarians and nonagenarians admitted to a general hospital: epidemiology, clinical presentation and prognostic factors. *Rev Esp Quimioter*. 2016; 29 (6): 296–301.

Helena Ribič¹, Urška Dermota²

Kakovost mikrobioloških vzorcev pri starostnikih in možnosti za izboljšave

Quality of Samples for Clinical Microbiology in the Elderly and Possibilities for Improvement

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kakovost mikrobioloških vzorcev, odvzem vzorcev, vzorec urina, izmeček, aspirat sapnika, razjeda goleni

IZHODIŠČA. Predanalitična faza, ki vključuje pravičen odvzem, hranjenje in prevoz vzorca, je ključna za pravičen rezultat mikrobiološke preiskave. Za pravilno izvedene postopke predanalitične faze sta odgovorna klinični mikrobiolog in zdravnik, ki bolnika zdravi. METODE. V raziskavi smo ugotavljali ustreznost treh skupin vzorcev: vzorcev spodnjih dihal (izmeček in aspirat sapnika), urina in razjed goleni bolnikov, starih 65 let ali več, ki smo jih v obdobju od 1. 1.–31. 12. 2016 obravnavali v okviru rednega dela laboratorija na Oddelku za medicinsko mikrobiologijo Kranj Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano. REZULTATI. Med 289 vzorci izmečka in aspiratov sapnika je bilo neustreznih 20 (6,9%), pogojno ustreznih 106 (36,7%) in ustreznih 163 (54,6%). Med 1.379 vzorci urina je več kot dve vrsti mikrobov poraslo v 68 vzorcih (4,9%). Med 117 vzorci razjed goleni so pri 24 (20,5%) porasle štiri ali več bakterijskih vrst, kar kaže, da je bil odvzem vzorca najverjetneje neustrezen. ZAKLJUČKI. Pri zagotavljanju kakovosti vzorcev za mikrobiološko preiskavo je predvsem pri vzorcih razjed in vzorcih iz spodnjih dihal še veliko priložnosti za izboljšave. Med njimi so: redno izobraževanje zdravstvenih delavcev, ki sodelujejo pri odvzemu vzorcev, redno in intenzivno sodelovanje med zdravniki, delavci zdravstvene nege in strokovnjaki v mikrobiološkem laboratoriju in obdobjno posredovanje rezultatov analize kakovosti prejetih vzorcev. Smiselno je, da se ukrepov lotimo sistematično in s ponovno raziskavo ustreznosti vzorcev ugotavljamo, ali je prišlo do pričakovanih izboljšav.

¹ Helena Ribič, dr. med., Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor; Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Center za medicinsko mikrobiologijo, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; helena.ribic@nlzoh.si

² Dr. Urška Dermota, univ. dipl. mikrobiol., Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor; Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Center za medicinsko mikrobiologijo, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; urska.dermota@nlzoh.si

ABSTRACT

KEY WORDS: quality of microbiology samples, samples collection, sputum, tracheal aspirate, urine sample, shank ulcer

BACKGROUND. Preanalytical phase, which includes proper specimen collection, storage, and transport, is crucial for accuracy of microbiological tests. Clinical microbiologists and clinicians are responsible for proper specimen collection. **METHODS.** In this study, we analysed the quality of three groups of samples: samples from the lower respiratory tract (sputum and tracheal aspirate), urine samples, and shank ulcer samples from patients aged 65 or older. The samples were received during the routine work at the Department for medical microbiology of the National laboratory for health, environment and food in Kranj in the period from January 1 to December 31, 2016. **RESULTS.** Among 289 samples of sputum and tracheal aspirate, 20 samples (6.9%) were inappropriate, 106 (36.7%) were conditionally appropriate and 163 (54.6%) appropriate. Among 1,379 urine samples, more than two species of microbes grew in 68 (4.9%) samples whereas in 117 shank ulcer samples four or more different species grew in 24 (20.5%) samples which shows that the collection of sample was most probably inappropriate. **CONCLUSIONS.** There is still a lot of room for improvement with respect to the quality of samples for microbiological examination, especially in shank ulcers and samples from the lower respiratory tract. The possibilities include: regular training of health-care workers involved in the collection of samples, regular and intensive collaboration among doctors, nurses and clinical microbiologists, and periodical communication of the cumulative results of samples quality assessment. We should adopt a systematic approach in implementing the measures and conduct regular quality control of the samples in order to determine if the desired improvements were achieved as expected.

IZHODIŠČA

Predanalitična faza mikrobiološke preiskave, ki vključuje pravičen odvzem, hranjenje in prevoz vzorca, je pri sumu na okužbo ključna za pravičen rezultat mikrobiološke preiskave (1). Rezultat preiskave je potreben za potrditev diagnoze in neposredno vpliva na izbiro antibiotika in zdravljenje. Napak pri odvzemu in rokovanju z vzorcem nikakor ni mogoče odpraviti v nadaljnjih postopkih mikrobiološke preiskave. Predanalitična faza je zato zelo pomemben ali celo najbolj občutljiv del preiskave.

Za pravičen odvzem vzorcev sta odgovorna klinični mikrobiolog in zdravnik, ki bolnika zdravi (v nadaljevanju klinik). Klinični mikrobiolog pripravi navodila za pravičen odvzem in prevoz vzorcev, skladno s sodobnimi strokovnimi smernicami. Na-

vodila morajo biti jasna, enostavna in dostopna. Običajno so na voljo v tiskani obliki in na spletni strani mikrobiološkega laboratorija. Klinik, medicinska sestra in laboratorijsko osebje v bolnišnici, zdravstvenem domu ali drugi ustanovi morajo navodila poznati in jih dosledno upoštevati (2). V primeru nejasnosti je potreben posvet klinika s kliničnim mikrobiologom. Posvet je potreben tudi v primerih, kadar gre za kužnine, ki jih redko preiskujejo, v primerih zelo bolnega ali življenjsko ogroženega bolnika, če obstaja sum na zelo kužen material ali pa mikrobo, zelo občutljive na zunanje dejavnike.

Pri določenih preiskavah je mogoče ocenjevati kakovost vzorca, npr. pri vzorcih iz spodnjih dihal, vzorcih urina in vzorcih površinskih ran.

METODE

Navodila za odvzem vzorca za bakteriološko preiskavo

V bakteriologiji je ključnega pomena, da se pri odvzemu vzorca izognemo bakterijam, ki poseljujejo okolico vnetega predela in bakterijam, ki poseljujejo kožo in sluznice (3). To dosežemo z razkuževanjem mesta, kjer kožo ali sluznico prebodemo z iglo, pri ranah pa s čiščenjem rane, odstranjevanjem krast in odmrlega tkiva, ter drugimi postopki. Pomembno je, da vzorec odvezamo čim prej, če je le mogoče pred zdravljenjem z antibiotikom.

Izmeček

Za bakteriološko preiskavo je najprimernejši prvi jutranji vzorec izmečka. Zdravstveno osebje bolnika natančno pouči o pravilnem odvzemu in pojasni razliko med izmečkom, ki ga dobimo z globokim izkašljevanjem, in izpljuvano slino. Zaželeno je, da je zdravstveni delavec prisoten pri odvzemu vzorca in da bolnika vodi. Bolnik mora navodila dobro razumeti in aktivno sodelovati. Pred odvzemom si s krtačko temeljito očisti zobe (brez zobne paste) in z grgranjem vode izpere usta. Če ima protezo, jo pred čiščenjem odstrani. Nato z globokim izkašljevanjem izpljuva gnojne delce v sterilno posodico, najmanj dva mililitra. Zdravstveni delavec za tem označi posodico in preveri, če je dobro zaprta, vzorec pa čim prej oz. v predpisanem času pošlje v mikrobiološko preiskavo. Če je transport odložen, ga hrani na temperaturi 4–8 °C (3–5).

Induciran izmeček

V primeru, da bolnik ne more izkašljati izmečka, ga lahko k temu spodbudimo s posebnim postopkom pod nadzorom zdravstvenega delavca. Po čiščenju zob, grgranju in odstranitvi proteze bolnik popije dva kozarca vode. Nato s pomočjo ultrazvočnega inhalatorja inhalira 3–10 % sterilno fiziološko raztopino (25 ml), medtem vsakih pet minut globoko izkašlja in izmeček ujame

v sterilno posodico (2). Vzorci izmečka so ob pravilno izvedeni indukciji in dobrem sodelovanju bolnika običajno zelo kvalitetni in ustrezajo merilom za nadaljnjo obdelavo.

Aspirat spodnjih dihal

Pri intubiranem bolniku zdravstveni delavec v sterilno posodico aspirira najmanj dva mililitra vsebine iz spodnjih dihal. Vzorec pošlje v mikrobiološko preiskavo čim prej. Če je transport odložen, ga hrani na temperaturi 4–8 °C največ 24 ur.

Urin za semikvantitativno urinokulturo

Za preiskavo so primerni: srednji curek urina (≥ 1 ml, najbolje 3–10 ml), odvzet po metodi čistega mokrenja. Pri bolnikih, ki niso sposobni spontanega mokrenja, odvzamemo urin, odvzet z enkratno kateterizacijo. Pri majhnih otrocih, ki še ne razumejo navodil, odvezamo urin z urinskim zbiralnikom ali v urinsko vrečko (manj zaželeno). Pri tem dosledno upoštevamo navodila in urin v dveh urah, največ 24 urah, pošljemo v mikrobiološki laboratorij, hranimo pri 4–8 °C (3).

Rana

Zdravstveni delavec za bakteriološko preiskavo pri rani odvzame material tam, kjer je prisotno vnetje in kjer vnetje napreduje. To je največkrat v globini ali na robu rane (t. i. svež rob rane). Pred odvzemom vzorca s čiščenjem rane s sterilno fiziološko raztopino odstrani mikrobno floro, ki rano le poseljuje (kolonizira), odstrani kraste, obloge, odmrlo tkivo in morebitne tujke. Okolico rane po potrebi razkuži. Za tem mesto vnetja močno pobriše z brisom. Odvzem koščka tkiva je sicer primernejši od brisa, vendar je poseg zahtevnejši in ga lahko opravi le zdravnik. Če je prisotna tekočina, jo zdravnik aspirira in vzorec pošlje v laboratorij v zaščiteni brizgalki ali v sterilni posodici z navojem. Bris vstavi v tulec s transportnim gojiščem, košček tkiva pa v sterilno posodico z nekaj kapljicami fiziološke

raztopine. Za mikroskopsko preiskavo neposredno iz vzorca odvzame še en bris brez transportnega gojišča. Brise hrani pri 20–25 °C in pošlje v laboratorij čim prej, zaželeno v eni do dveh urah, najkasneje pa v 24 urah (3). Na napotnico (Spremn list za mikrobiološko preiskavo) vpiše anatomsko mesto rane in druge značilnosti (npr. razjeda na goleni, diabetično stopalo itd.), morebitno zdravljenje z antibiotikom in druge opombe.

Ocena kakovosti vzorca

Pri vzorcih izmečka lahko kakovost ocenjujemo makroskopsko in mikroskopsko. Makroskopska ocena temelji na prisotnosti gnojnih delcev. Podrobnosti mikroskopske ocene kakovosti se v strokovni literaturi nekoliko razlikujejo. Na splošno velja, da mikroskopsko pregledamo najmanj deset vidnih polj pod 100-kratno povečavo, nekateri avtorji priporočajo pregled 20–40 vidnih polj (3, 6). Vzorec je ustrezen, če eno vidno polje v povprečju vsebuje > 25 celic polimorfonukelarnih nevtrofilcev (PMN) in < 10 celic ploščatega epitela (CPE) (3, 6, 7). Če je $CPE \geq 10$, je vzorec primeren za preiskavo le, če je število belih krvničk desetkrat večje od števila CPE in če so vidne številne bakterijske celice enake oblike (6). Pri močno nevtropeničnih bolnikih je lahko število nevtrofilcev v izmečku neustrezno za dobro oceno vzorca, zato je pomembno, da klinik posreduje kliničnemu mikrobiologu ustrezne podatke (5).

Pri aspiratu sapnika je vzorec neustrezen, če v mikroskopskem pregledu ugotovimo ≥ 10 CPE na vidno polje (100-kratna povečava) ali če ni vidnih bakterijskih celic. Izjema so vzorci, pri katerih ugotovimo veliko število belih krvničk in pri katerih v kulturi osamimo bakterije, ki jih v gramskem preparatu lahko spregledamo, npr. *Pseudomonas* spp. ali *Haemophilus* spp. Baron navaja, da je vzorec aspirata sapnika ustrezen, če je prisotnih povprečno < 10 CPE na vidno polje in bakterijske celice v naj-

manj enem od 20 vidnih polj pri 1.000-kratni povečavi (3).

Baron kot presejalni metodi za oceno kakovosti vzorca urina navaja preiskavo urina s testnimi lističi (na prisotnost encima levkocitna esteraza) in gramski pregled urina, vendar opozarja, da nobena od metod ni zanesljiva. Pri srednjem curku urina ali pri urinu, odvzetem z enkratno kateterizacijo, velja, da je urin kontaminiran, če so v zadostnem številu prisotne tri ali več bakterijskih vrst (3, 8, 9).

Razjede in površinske rane so običajno poseljene s številnimi bakterijami iz okolice rane. Mikrobiološko preiskavo opravimo le, če so prisotni jasni klinični znaki okužbe rane (10). S preiskavo ugotavljamo povzročitelja vnetja in njegovo občutljivost za antibiotike. Kakovosten vzorec površinske rane vsebuje PMN in nič ali majhno število CPE, kar lahko ocenjujemo v mikroskopskem razmazu (3).

Materiali in metode

V raziskavo smo vključili vzorce spodnjih dihal (izmeček in aspirat sapnika), urina in razjed goleni bolnikov, starih 65 let ali več, ki smo jih obravnavali v okviru rednega dela laboratorija na Oddelku za medicinsko mikrobiologijo Kranj Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano v obdobju 1. 1.–31. 12. 2016. Rezultate smo analizirali s programom K21 (SRC Infonet, Kranj).

Pri oceni kakovosti izmečka smo upoštevali sledeče kriterije: vzorec je bil ustrezen, če je bilo v vidnem polju v povprečju prisotnih > 25 PMN in < 10 CPE, pogojno ustrezen, če je bilo prisotnih > 25 PMN in ≥ 10 CPE, ter neustrezen, če je bilo prisotnih < 25 PMN in ≥ 10 CPE. Rezultate kakovosti smo podali v izvidu. Pri vzorcih urina smo upoštevali kriterije internih navodil, ki so pripravljena na osnovi evropskih priporočil (6–8).

Med vzorce urina smo v raziskavo vključili vzorce, odvzete po metodi čistega mokrenja (srednji curek urina), in vzorce,

odvzete z enkratno kateterizacijo. Rezultat preiskave je bil lahko negativen, pozitiven ali pa je poraslo več kot dve vrsti mikrobov, kar je pomenilo, da je bil vzorec kontaminiran.

Med brise ran smo v analizo vključili brise razjed goleni, saj te vzorce naročniki pogosto pošiljajo v mikrobiološko preiskavo ter jih običajno natančno in nedvoumno opredelijo. Ugotavljali smo število izoliranih bakterijskih vrst na vzorec. Predpostavili smo, da so vzorci razjed goleni, pri katerih so bile ugotovljene štiri ali več bakterijskih vrst, najverjetneje neustrezni. Rezultatov pregleda gramskih razmazov nismo vključili, ker je bil v preiskavo običajno poslan le en bris na vzorec.

REZULTATI

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, smo v letu 2016 v preiskavo prejeli 104 vzorce izmečka (92 vzorcev iz bolnišnic in 12 vzorcev iz ambulant zdravstvenih domov, vključno z domovi za starejše občane (DSO) in zasebniki) in 185 vzorcev aspirata sapnika (vsi iz bolnišnice). Število in delež ustreznih, pogojno ustreznih in neustreznih vzorcev prikazuje tabela 1.

Med vzorci urina smo prejeli 1.379 vzorcev z ustreznimi podatki, ki so zagotavljali, da so bili odvzeti po metodi čistega mokrenja (srednji curek urina) ali z enkratno kateterizacijo. Vzorcev, pri katerih način odvzema ni bil povsem jasen, nismo vključili. Rezultati so prikazani v tabeli 2. Pregledali smo rezultate 117 preiskovanih vzorcev razjed goleni, pri katerih je bilo na spremnem listu navedeno mesto odvzema vzorcev ali diagnoza (lat. *ulcus cruris* ali razjeda na goleni), rezultati so navedeni v tabeli 3.

RAZPRAVA

Čeprav je vrednotenje poraslih kolonij iz vzorcev izmečka in aspirata spodnjih dihal zaradi prisotnosti saprofitne mikrobiote žrela in ust velikokrat težavno, se preiskavi v bolnišnicah uporabljata razmeroma po-

gosto. Vzorci so primerni za kultivacijo, če zadostijo kriterijem za ustrezno ali pogojno ustrezno kakovost. V pričujoči raziskavi je bil med 92 vzorci izmečka, odvzetih v bolnišnicah, delež ustreznih 41,3 %, pogojno ustreznih 51,1 % in neustreznih 7,6 %. Delež ustreznih vzorcev je manjši kot v nekaterih raziskavah v tujini. Fukujama in sodelavci navajajo, da je 80,9 % vzorcev izmečka ustrezne kakovosti, Miyashita in sodelavci pa navajajo 57 % delež (11, 12). Dobro kakovost vzorcev lahko dosežemo z indukcijo izmečka, vendar sta pri tem potrebna oprema in prostor, ki v ambulantah izven bolnišnic običajno nista na voljo (13).

Na primarni ravni preiskave vzorcev spodnjih dihal redko naročajo, v letu 2016 je bilo preiskovanih le 12 vzorcev izmečka. Ustrezne kakovosti je bila le tretjina vzorcev. Glede na ugotovljeno menimo, da bi morali kliniki tako na primarni ravni kot tudi v bolnišnicah odvzemu vzorcev izmečka in aspirata spodnjih dihal posvečati večjo pozornost in poskrbeti, da bolniki dobijo ustrezna navodila in da jih, če je le mogoče, med postopkom spremlja medicinska sestra.

Preiskava aspirata sapnika ima v primerjavi z bronhoalveolarnim izpirkom majhno občutljivost in specifičnost (65,4 % in 56,1 %), mikroskopski pregled aspirata sapnika pa visoko negativno napovedno vrednost (14, 15). Preiskavo v bolnišnicah gorenjske regije uporabljajo razmeroma pogosto. Delež ustreznih vzorcev je bil 69,5 %, večji kot pri preiskavah izmečka (41,3 %); pogojno ustreznih je bilo 25,3 % in neustreznih 5,2 % vzorcev.

Bakteriološka preiskava urina je med najpogostejšimi preiskavami, ki jih naročajo tako v bolnišnicah kot tudi na primarni ravni zdravstvenega varstva. Delež kontaminiranih vzorcev, iz katerih sta porasli več kot dve vrsti mikrobov, je bil majhen; pri metodi čistega mokrenja v bolnišnicah 2,2 % in na primarni ravni 7,2 %, pri metodi z enkratno kateterizacijo pa v bolnišnicah

Tabela 1. Število in delež ustreznih, pogojno ustreznih in neustreznih vzorcev izmečka in aspirata sapnika pri bolnikih, starih 65 let ali več, v gorenjski regiji v letu 2016.

Vzorec	Pošiljatelj	Število vzorcev skupaj	Število/odstotek	Rezultat mikroskopske preiskave		
				neustrezen	pogojno ustrezen	ustrezen
Aspirat sapnika	bolnišnica	185	število	9	55	121
			odstotek (%)	5,2	25,3	69,5
Izmeček	bolnišnica	92	število	7	47	38
			odstotek (%)	7,6	51,1	41,3
	primarno zdravstvo	12	število	4	4	4
			odstotek (%)	33,3	33,3	33,3
Skupaj		289	število	20	106	163
			odstotek (%)	6,9	36,7	56,4

Tabela 2. Število in delež rezultatov preiskave urina pri bolnikih, starih 65 let ali več, v gorenjski regiji v letu 2016.

Vzorec - način odvzema	Pošiljatelj	Število vzorcev skupaj	Število/odstotek		Rezultat preiskave urina		
			ni rasti ali negativno	pozitivno	več kot dve vrsti mikrobov		
Urin - metoda čistega mokrenja, srednji curek	bolnišnica	228	89	134	5		
			število	odstotek (%)	število	odstotek (%)	
Urin - enkratna kateterizacija	bolnišnica	324	68	250	6		
			število	odstotek (%)	število	odstotek (%)	
Skupaj	primarno zdravstvo	699	206	443	50		
			število	odstotek (%)	število	odstotek (%)	
Skupaj	primarno zdravstvo	128	22	99	7		
			število	odstotek (%)	število	odstotek (%)	
Skupaj	primarno zdravstvo	1379	385	926	68		
			število	odstotek (%)	število	odstotek (%)	
			27,9	67,2	4,9		

Tabela 3. Število in delež vzorcev razjed goleni glede na rezultat preiskave in glede na število izolatov v vzorcu pri bolnikih, starih 65 let ali več, v gorenjski regiji v 2016. DSO – dom starejših občanov.

Pošiljatelj	Število vzorcev skupaj	Število/odstotek	Število vzorcev glede na rezultat in število izolatov (delež vzorcev v %)				
			1 izolat	2 izolata	3 izolati	4 ali več	negativno
Bolnišnica	71	število	21	19	11	15	5
		odstotek (%)	29,6	26,8	15,5	21,1	7,0
DSO	23	število	9	3	2	6	3
		odstotek (%)	39,1	13,0	8,7	26,1	13,0
Primarno zdravstvo (brez DSO)	23	število	4	11	3	3	2
		odstotek (%)	(17,4)	(47,8)	(13,0)	(13,0)	(8,7)
Skupaj	117	število	34	33	16	24	10
		odstotek (%)	(29,1)	(28,2)	(13,7)	(20,5)	(8,5)

1,9 % in na primarni ravni 5,5 %. Skupaj je bilo med 1.379 vzorci urina kontaminiranih 4,9 % vzorcev. Ocenjujemo, da je kakovost vzorcev urina dobra. To kakovost moramo vzdrževati in morda še izboljšati.

Razjeda na goleni je pri starostniku najpogosteje posledica periferne žilne bolezni. Ob vnetju je zdravljenje odvisno od povzročiteljev, ki jih ugotovimo z mikrobiološko preiskavo. Ker so razjede in površinske rane običajno poseljene z različnimi bakterijami, ki prehajajo s kože, je preiskava smiselna le, če so prisotni jasni klinični znaki okužbe rane (10, 16). Potreben je pravilen odvzem vzorca po predhodnem čiščenju rane (2–4). Če v vzorcu ugotovijo več različnih bakterijskih vrst, v številnih laboratorijih poročajo le prevladujoče bakterije, kot so *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ali *Bacteroides fragilis*, čeprav ni dokazov, da je ta koncept ustrezen. V primerih, ko je pri kultivaciji površinske rane prisotnih več bakterijskih vrst, gre najpogosteje za neustrezen odvzem vzorca. V laboratoriju ocenjujemo, da so vzorci razjed goleni, pri katerih so bile ugotovljene štiri ali več bakterijskih vrst, najverjetneje neustrezni, rezultat preiskave pa za izbiro antibiotika slabo uporaben (16). V pričujoči raziskavi je bilo med 117 vzorci razjed goleni neustreznih 20,5 %; med 71 vzorci, ki so jih odvzeli v bolnišnicah, je bilo vzorcev s štirimi ali več izolati 21,1 %, med 23 vzorci iz DSO 26 % in med 23 vzorci iz primarnega zdravstvenega varstva 13 %.

Rezultati raziskave kažejo, da je pri zagotavljanju kakovosti vzorcev za mikrobiološke preiskave še veliko priložnosti za izboljšave. Smiselno je, da ukrepe izvajamo sistematično in s ponovno raziskavo ustreznosti vzorcev ugotavljamo, ali je prišlo do

pričakovanih izboljšav. Po naših izkušnjah so ukrepi sledeči: redna obdobja izobraževanja zdravstvenih delavcev o pravilnem odvzemu, hranjenju in prevozu kužnin, seznanjanje z vsemi novostmi, redno obveščanje o vprašljivi ali neustrezni kakovosti vzorca v izvidu ter pogovor s svetovanjem pri vprašljivih in neustreznih vzorcih predvsem pri zelo bolnih bolnikih. Pogovor s svetovanjem je po naših izkušnjah zelo učinkovit, saj je klinik takrat, ko ima pred seboj bolnika, katerega zdravljenje je močno odvisno od rezultata mikrobiološke preiskave in s tem od kakovosti vzorca, najbolj zavzet, da so postopki pravilno izvedeni.

Pri kroničnih ranah, kot je razjeda goleni pri starostniku, je posebej pomembna pravilna presoja, kdaj je odvzem vzorca potreben. Za tem moramo poskrbeti, da je rana ustrezno očiščena in vzorec odvzet iz mesta, kjer je vnetje aktivno. Le tako bo rezultat preiskave v pomoč pri izbiri ustreznega antibiotika za zdravljenje.

ZAKLJUČEK

Vsak posameznik, ki sodeluje pri odvzemu in procesiranju vzorca za mikrobiološko preiskavo, mora razumeti svojo vlogo pri zagotavljanju kakovostnih vzorcev. Le pri kakovostnih vzorcih dobimo ustrezen rezultat preiskave, ki je kliniku v pomoč pri odločitvi za zdravljenje. Pri odvzemu vzorcev izmečka, aspirata sapnika in pri vzorcih razjed goleni je še veliko priložnosti za izboljšave. Ključ do ustrezne kakovosti je redno in intenzivno sodelovanje med zdravniki, delavci zdravstvene nege in strokovnjaki v mikrobiološkem laboratoriju v celotni verigi od odvzema kužnine do obdelave in interpretacije rezultatov.

LITERATURA

1. Linscott AJ. Collection, transport, and manipulation of clinical specimens and initial laboratory concerns. In: Leber AL, ed. *Clinical microbiology procedures handbook*. 4th ed. Vol. 1. Washington, DC: ASM Press; 2016. p. 2.0.1.–2.1.30
2. Ribič H, Eberl Gregorič E, Dermota U, et al. Navodila za odvzem in transport kužnin za mikrobiološke preiskave Oddelka za medicinsko mikrobiologijo Kranj [internet]. 4. verzija. Kranj; NZLOH; c2016 [citirano 2017 Jul 4]. Dosegljivo na: http://www.nlzoh.si/images/navodila-in-obvestila-za-uporabnike/CMM/Kranj/Oddelek_za_medicinsko_mikrobiologijo_Kranj_-_NavOdvKu_2016.pdf
3. Baron EJ. Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. In: Jorgensen JH, Carroll KC, Funke G, eds. *Manual of clinical microbiology*. 11th ed. Washington: ASM Press; 2015. p. 270–315.
4. Miller JM, Miller SA. Specimen management policies and rationale. In: Miller JM, Miller SA. *A guide to specimen management in clinical microbiology*. 2nd ed. Washington: ASM Press; 1999. p. 31–48.
5. Mušič E, Tomič V. Mikrobiološka analiza kužnin pri pljučnicah in možne napake. In: Dragaš AZ, Fišer J, Princič D, et al., eds. *Zbornik strokovnega srečanja Mikrobiološka analiza kužnin*. Nova Gorica: Zavod za zdravstveno varstvo Nova Gorica; 1999. p. 165–72.
6. Chan WW. Staining procedures. In: Leber AL, ed. *Clinical microbiology procedures handbook*. 4th ed. Vol. 3. Washington, DC: ASM Press; 2016. p. 3.2.1.1.–3.2.3.6.
7. Public Health England. Investigation of bronchoalveolar lavage, sputum and associated specimens. UK standards for microbiology investigations [internet]. London: Standard Unit, Public Health England; 2017 [citirano 2017 Aug 30]. Dosegljivo na: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/639854/B_57i3.3.pdf
8. Cavallo JD, Tenke P. Urinary tract infection. In: Cornaglia G, Courcol R, Herrmann JL, eds. *European Manual of Clinical Microbiology*. 1st ed. London: ESCMID; 2012. p. 133–45.
9. European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM). European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000; 231: 1–86.
10. Public Health England. UK standards for microbiology investigations: quality and consistency in clinical laboratories [internet]. London: Standard Unit, Public Health England; 2017 [citirano 2017 Jul 4]. Dosegljivo na: <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>
11. Fukuyama H, Yamashiro S, Kinjo K, et al. Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 534.
12. Miyashita N, Shimizu H, Ouchi K. Assessment of the usefulness of sputum Gram stain and culture for diagnosis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Med Sci Monit*. 2008; 14 (4): CR171–6.
13. Bart IY, Mourits M, van Gent R. Sputum induction in children is feasible and useful in a bustling general hospital practice. *Glob Pediatr Health*. 2016; 3: 1–4.
14. Fujitani S, Cohen-Melamed MH, Tuttle RT, et al. Comparison of semi-quantitative endotracheal aspirates to quantitative non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Respir care*. 2009; 54 (11): 1453–61.
15. Blot F, Raynard B, Chachaty E, et al. Value of gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162 (5): 1731–7.
16. Wilson ML, Winn W. Laboratory diagnosis of bone, joint, soft-tissue, and skin infections. *Clin Infect Dis*. 2008; 46 (3): 453–7.

Darja Duh¹, Zoran Simonovič², Barbara Blažič³, Nika Volmajer⁴, Sanja Vuzem⁵, Barbara Kovač Kovačič⁶

Izbruh okužbe s človeškimi sapovirusi v domu starejših občanov v Mariboru

Sapovirus Outbreak in Nursing Home in Maribor

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: izbruh, gastroenteritis, sapovirus, multipleks molekularne metode

IZHODIŠČA. Sapovirusi veljajo za klinično manj pomembne gastroenterične viruse. Na osnovi kliničnih znakov jih je težko ločiti od ostalih povzročiteljev gastroenteritisa. Z razvojem molekularnih diagnostičnih metod jih vse pogosteje dokažemo kot povzročitelje izbruhov in akutnih primerov gastroenteritisa. V Sloveniji so do danes opisali en izbruh okužbe s sapovirusi in nekaj sporadičnih primerov. V prispevku bomo opisali drugi izbruh sapoviroze v domu starejših občanov v Mariboru in sporadično pojavljanje sapovirusov v letu 2016. **METODE.** Sapoviruse smo dokazovali s komercialnim molekularnobiološkim testom v kužninah blata iz leta 2016. Nukleotidno zaporedje regije VP1 sapovirusnega genoma smo določili s Sangerjevim sekveniranjem. **REZULTATI.** V času izbruha smo testirali skupno 38 kužnin blata varovancev doma starejših občanov. V 22 od 38 kužnin smo dokazali sapovirusno ribonukleinsko kislino. Varovancem s kliničnimi znaki je pripadalo 59,1 % pozitivnih kužnin, varovancem brez kliničnih znakov okužbe pa 40,9 %. Norovirusov, rotavirusov, astrovirusov in adenovirusov nismo dokazali v nobeni od 38 testiranih kužnin. Iz 19 kužnin, odvzetih med izbruhom, smo pomnožili 394 baznih parov dolgo regijo VP1 sapovirusov. Sestavljene sekvence so bile med seboj identične in v 99 % podobne sapovirusom iz genske skupine GI.2. V letu 2016 smo sapoviruse dokazali tudi v 14 akutnih sporadičnih primerih. V večini so bili okuženi otroci do 15. leta. Z izjemo osamljenega primera v mesecu oktobru, smo sapoviruse dokazali le v zimskih mesecih. **ZAKLJUČKI.** Zaključimo lahko, da so sapovirusi tudi v Sloveniji povzročitelji izbruhov in sporadičnih primerov, vendar so manj pogosti kot norovirusi in rotavirusi. Z mikrobiološkega in epidemiološkega vidika jih je pomembno dokazovati. Zaradi manjše klinične pomembnosti je treba razmisliti, ali jih je smiselno vključiti v molekularne metode za sočasno dokazovanje gastroenteričnih virusov.

¹ Doc. dr. Darja Duh, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Center za medicinsko mikrobiologijo, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor; darja.duh@nlzoh.si

² Asist. Zoran Simonovič, dr. med., Območna enota Maribor, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

³ Barbara Blažič, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Center za medicinsko mikrobiologijo, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

⁴ Nika Volmajer, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Center za medicinsko mikrobiologijo, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

⁵ Sanja Vuzem, dr. med., Območna enota Maribor, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

⁶ Barbara Kovač Kovačič, dr. med., Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca, Ulica talcev 9, 2000 Maribor

ABSTRACT

KEY WORDS: outbreak, gastroenteritis, sapovirus, multiplex molecular methods

BACKGROUND. Although sapoviruses are less common gastroenteric viruses, clinical symptoms of sapovirus gastroenteritis are indistinguishable from those caused by noroviruses. With the development of molecular diagnostic methods, sapoviruses are being increasingly recognized as the cause of sporadic cases and outbreaks. One report of an outbreak and few sporadic cases of sapovirus infections have been described in Slovenia so far. In this paper, we report on the second sapovirus outbreak in a nursing home in Maribor. We also describe the occurrence of sapoviruses in sporadic cases in 2016. **METHODS.** Sapoviruses were detected with a commercial molecular real-time test. Ribonucleic acid was extracted from stool samples. The VP1 region of the sapovirus genome was amplified and sequenced by Sanger sequencing. **RESULTS.** Altogether 38 samples were tested during the outbreak. Sapovirus ribonucleic acid was detected in 22 samples. 59.1% of positive results came from patients with clinical signs of acute gastroenteritis, whereas 40.9% were taken from residents of the nursing home without any clinical signs of infection. In the 38 samples tested, the presence of norovirus, rotavirus, adenovirus or astrovirus was not confirmed. 394 base pairs of the VP1 region was amplified from 19 positive samples. All sequences were identical and in 99% matched sapoviruses from the genogroup GI.2. In 2016, we detected 14 acute sporadic cases of sapovirus infection. The majority of infections were detected in winter months in pediatric patients up to 15 years. **CONCLUSIONS.** Even though sapoviruses are less important as noroviruses and rotaviruses in Slovenia, they are the causative agents of sporadic cases as well as outbreaks. Based on the microbiological and epidemiological data, tests for sapoviruses should be employed. Due to their minor clinical importance, it should be carefully considered whether sapoviruses should be a part of routine multiplex molecular methods for gastroenteric viruses.

IZHODIŠČA

Norovirusi in sapovirusi so RNA virusi iz družine kalicivirusov (lat. *Caliciviridae*), ki povzročajo akutni virusni gastroenteritis pri ljudeh (1). Na osnovi kliničnih znakov jih je težko ločiti. Okužba s sapovirusi povzroči, podobno kot okužba z norovirusi, nenaden izbruh bolezni z eksplozivnim bruhanjem in drisko, ki ju lahko spremljajo glavobol, bolečine v trebuhu in splošna slabost (2). Čeprav so norovirusi in sapovirusi filogenetsko sorodni virusi z nekaterimi podobnimi biološkimi značilnostmi, veljajo norovirusi za najpogostejše virusne povzročitelje akutnega gastroenteritisa (2, 3). Sapovirusi redkeje povzročajo tako sporadične primere kot tudi izbruhe. Bolnišnično

zdravljenje pri sapovirusnem gastroenteritisu v večini ni potrebno. Smrtni primeri zaradi okužbe s sapovirusi so redki (2).

V svetovni literaturi zasledimo številne podatke o pojavljanju sapovirusov. Sapoviruse so opisali v 35 državah širom sveta, kjer so jih dokazali v 2,2–12,7 % vseh testiranih akutnih primerov in v 1,3–8,0 % izbruhov akutnega gastroenteritisa (2). V Sloveniji so do danes opisali dva izbruha sapoviroze (4, 5). Prvega so odkrili naključno pri izvajanju diplomskega dela. Avtorico je zanimalo, kakšen delež kalicivirusnih okužb predstavljajo sapovirusi v iztrebkih bolnikov z gastroenteritisom. V 17 od 155 primerov so z molekularnimi metodami dokazali sapoviruse. Osem pri-

merov je bilo del izbruha sapoviroze v letu 2007, preostalih devet primerov pa je predstavljalo sporadične okužbe v obdobju 2002–2007 (4). Drugi opisan izbruh je prvi prijavljeni izbruh sapoviroze. V domu starejših občanov (DSO) na Gorenjskem se je s sapovirusi okužilo 44 oseb (13,3 %); v 16,5 % so bili okuženi stanovalci in v 0,7 % zaposleni. Izbruh so opisali leta 2016 in okužbo s sapovirusi potrdili z molekularnimi testi v dveh kužninah (5).

V Laboratoriju za klinično molekularno diagnostiko na Oddelku za medicinsko mikrobiologijo Maribor Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH) od leta 2015 uporabljamo za dokazovanje virusov, ki povzročajo gastroenteritis, molekularno metodo multipleks verižna reakcija s polimerazo z reverzno transkriptazo (angl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) v realnem času. S testom lahko v kužnini blata ali izbruhanine sočasno dokažemo noroviruse, rotaviruse, astroviruse in adenoviruse. Februarja 2016 smo iz območne enote (OE) Maribor Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) prejeli kužnine blata, ki so jih odvzeli obolelim z znaki gastroenteritisa v DSO. Z omenjenim testom povzročiteljev nismo dokazali. V poslanih kužninah smo nato s specifično metodo RT-PCR za sapoviruse dokazali sapovirusno RNA.

V prispevku bomo opisali mikrobiološki vidik drugega prijavljenega izbruha sapoviroze v Sloveniji, prav tako iz leta 2016. Ker smo v Sloveniji v letu 2016 zaznali povečano pojavljanje sapovirusov v obliki izbruhov v zdravstvenih ustanovah, nas je zanimalo, kakšno je bilo splošno pojavljanje sapovirusov v tem letu. Zato smo kužnine blata iz leta 2016, v katerih nismo uspeli potrditi prisotnosti gastroenteričnih virusov z rutinsko metodo, retrospektivno testirali na prisotnost sapovirusov. V prispevku bomo na osnovi teh rezultatov razpravljali tudi o pomenu testiranja na prisotnost sapovirusov v prime-

ru akutnih sporadičnih okužb in izbruhov v Sloveniji.

KUŽNINE Izbruh v domu starejših občanov Danice Vogrinc

Februarja 2016 smo v laboratorij prejeli kužnine blata varovancev DSO Danice Vogrinc in sicer prvi ali drugi dan po začetku obolenja. V sodelovanju z zdravnikom in epidemiologom iz NIJZ (OE Maribor) so iz istega časovnega obdobja na testiranje za sapoviruse poslali tudi kužnine blata tistih varovancev DSO, ki niso kazali znakov okužbe. Od večine varovancev, ki smo jih testirali v času izbruha, smo na prisotnost sapovirusov testirali še njihove kontrolne kužnine odvzete dva meseca po izbruhu.

Sporadični akutni primeri v letu 2016

Za dokaz sporadičnih primerov smo izbrali kužnine (blato bolnikov), ki smo jih sprejeli v laboratorij od januarja do decembra 2016. Upoštevali smo kužnine, poslane iz vseh oddelkov in ambulant Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, Splošne bolnišnice dr. Jožeta Potrča Ptuj ter Zdravstvenega doma dr. Adolfa Drolca Maribor. Izbirali smo med tistimi kužninami v katerih s preiskavo multipleks RT-PCR v realnem času za gastroenterične viruse (noroviruse, rotaviruse, astroviruse in adenoviruse) nismo dokazali etiologije. Pri izbiri kužnin smo upoštevali tudi mesec odvzema, starost in spol bolnikov.

METODE

Iz kužnin blata smo takoj ob sprejemu v laboratorij osamili nukleinske kisline (NK) ali jih hranili v hladilniku pri 4 °C za največ en dan. Celokupno NK smo osamili po navodilih proizvajalca s komercialnim kompletom reagentov InviMag® Universal Kit/IG (STRATEC Molecular GmbH, Berlin, Nemčija) na aparatu InviGenius® (STRATEC Molecular GmbH). Princip avtomatske

osamitve NK temelji na uporabi posebnih magnetnih delcev, ki vežejo NK. S kužninami vedno rokujemo v mikrobiološki komori druge varnostne stopnje in pri tem upoštevamo navodila za varno delo v molekularnem biološkem laboratoriju.

Prisotnost RNA sapovirusov smo dokazovali z metodo RT-PCR v realnem času, ki smo jo validirali v laboratoriju. Uporabili smo reagente LightMix® Modular Sapovirus (Roche-TibMol Biol, Berlin, Nemčija). Z metodo pomnožimo 103–109 baznih parov (bp) dolg odsek sapovirusnega genoma vseh petih genskih skupin in zato uporabimo mešanico petih sond, označenih z barvilom Cyan500. Upoštevali smo pogoje reakcije, zapisane v navodilih proizvajalca, in metodo izvajali na aparatu Cobas z 480 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Nemčija).

Za določanje nukleotidnega zaporedja regije VP1 sapovirusnega genoma smo uporabili 10 µl ekstrahirane RNA in predhodno opisane začetne oligonukleotide SLV5317/SLV5749 (6). RT-PCR smo izvajali z reagenti QIAGEN OneStep RT-PCR Kit (Qiagen, Hilden, Nemčija) na aparatu Mastercycler® nexus (Eppendorf AG, Avstrija) pri naslednjih pogojih:

- 30 minut na 50 °C,
- 15 minut na 95 °C in 35 ciklov,
- 25 sekund na 94 °C,
- 25 sekund na 55 °C,
- 45 sekund na 72 °C in
- končna elongacija 5 minut na 72 °C.

Z reagentom ExoSAP-IT™ PCR Product Cleanup Reagent (Thermo Fisher Scientific, Paisley, Velika Britanija) smo očistili amplikone in jih sekvenirali na genskem analizatorju 3500 (Applied Biosystems, Foster city, ZDA) po navodilih proizvajalca. Uporabili smo BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit in BigDye XTerminator™ Purification Kit (Thermo Fisher Scientific). Nukleotidna zaporedja smo sestavili z računalniškim programom DNA Baser –

sequence assembly software (Heracle Bio-Soft S.R.L., Romunija). Identiteto zaporedij smo preverili v genski banki podatkov BLAST® in jih obdelali z računalniškim paketom MEGA6, pri čemer smo za poravnavo sekvenc uporabili program CLUSTAL, za izris dendograma t. i. metodo *neighbor-joining*, model K2 in 1.000 ponovitev (7, 8).

Podatke o kužninah, starosti in spolu bolnikov, o pošiljatelju ter o rezultatu ostalih testov za leto 2016, smo zbrali v računalniških programih MBL in K21 analize (SRC Infonet d. o. o.).

Končno poročilo o izbruhu so prispevali epidemiologi iz OE Maribor, NIJZ in DSO Danice Vogrinec.

REZULTATI

Izbruh v domu starejših občanov Danice Vogrinec

Iz poročila o izbruhu je razvidno, da je bilo izpostavljenih 149 oseb (84 varovancev DSO in 65 zaposlenih). V obdobju od 3. 2. 2016 do 5. 3. 2016 je z znaki gastroenteritisa zbolelo 70 oseb (69 varovancev in ena zaposlena). Drisko je imelo 81 % obolelih, 37 % jih je bruhalo. Hospitaliziran ni bil nihče. Dne 5. 3. 2016 je bil zabeležen zadnji primer obolelega.

V laboratoriju smo v času izbruha od 4. 2. do 25. 2. 2016 testirali skupno 38 kužnin blata varovancev. Znake gastroenteritisa je imelo 24 od 38 varovancev, 14 jih je bilo brez kliničnih znakov. V 22 od 38 kužnin blata smo s specifičnim RT-PCR v realnem času dokazali sapovirusno RNK. Varovancem s kliničnimi znaki je pripadalo 59,1 % pozitivnih kužnin, 40,9 % pa varovancem brez kliničnih znakov okužbe. Norovirusov, rotavirusov, astrovirusov in adenovirusov nismo dokazali v nobeni od 38 testiranih kužnin (tabela 1, tabela 2). Dva meseca po izbruhu, v obdobju od 11. 4. 2016 do 4. 5. 2016, smo prejeli 30 kontrolnih kužnin blata predhodno testiranih varovancev. Pri treh smo dokazali sapovirusno RNK, pri enem adenovirus in pri enem astrovirus.

Preostalih 25 kužnin blata ni vsebovalo NK gastroenteričnih virusov. Od treh varovancev, okuženih s sapovirusi, sta bila dva v času izbruha negativna, en varovanec je imel sapovirusno RNA že v času izbruha (tabela 1, tabela 2).

Iz 19 kužnin, odvzetih med izbruhom, smo pomnožili 394 bp dolgo regijo VP1 sapovirusov. Sestavljene sekvence so bile med seboj identične in v 99 % (391 od 394 bp) podobne sapovirusom iz genske skupine GI.2, ki so jih izolirali leta 2012 v Nemčiji (identifikacijska številka JX993277, Sapovirus/Hu/G1/BE-HPI01/DE/2012). Nukleotidno zaporedje smo določili za 13 amplikonov iz skupine varovancev z gastroenteritisom in iz šestih kužnin varovancev brez kliničnih znakov (slika 1). Iz kontrolnih kužnin nismo uspeli pomnožiti regije VP1 sapovirusov. Pridobitev identifikacijske številke (angl. *accession number*) sekvenc je v postopku.

Sporadični akutni primeri v letu 2016

Na osnovi podatkov iz računalniške baze MBL smo v letu 2016 na prisotnost norovirusov, rotavirusov, astrovirusov in adenovirusov testirali 2.714 kužnin blata in/ali izbruhanine. V 571 primerih smo dokazali virusnega povzročitelja:

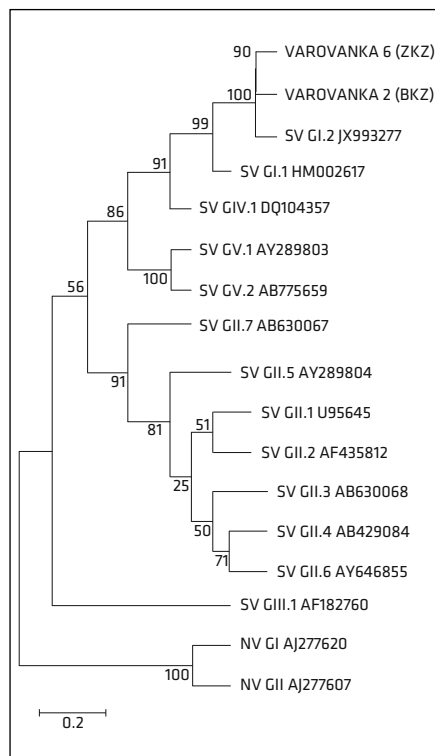
- 57,3 % so predstavljali norovirusi,
- 34,5 % rotavirusi,
- 5,6 % adenovirusi tipa 40 in 41 in
- 2,6 % astrovirusi.

Izmed vseh 2.143 kužnin, v katerih z rutinsko metodo nismo dokazali etiologije, smo izbrali skupno 276 kužnin. Testirali smo jih na prisotnost sapovirusov in virusno RNK dokazali v 14 primerih (tabela 3). Najpogostejše (v 57,1 %) smo sapovirus dokazali v starostnem obdobju 0–15 let. V 28,6 % smo ga dokazali pri starostnikih, starih 65 let in več, medtem ko sta bili pri bolniških, starih med 16 in 64 leti, pozitivni le dve kužnini. Devet bolnikov, okuženih s sapo-

virusi, je bilo ženskega spola, pet je bilo moških. Z izjemo osamljenega primera v mesecu oktobru smo sapoviruse dokazali le v zimskih mesecih (slika 2).

RAZPRAVA

Akutni virusni gastroenteritis je povsod po svetu pogost vzrok za obolevnost in smrtnost ljudi. Velja za drugi najpogostejši vzrok umrljivosti otrok (9, 10). Razvoj molekularnih metod, kot je verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) v realnem času, pomeni velik premik v mikrobiološki diagnostiki virusnega gastroenteritisa (10, 11). Najpogostejše gastroenterične viruse, noroviruse in rotaviruse danes dokazujemo hitreje, bolj natančno in specifično. Z uporabo molekularnih



Slika 1. Dendrogram, izrisan iz poravnave 394 baznih parov dolgega odseka regije VP1 genoma sapovirusov. ZKZ – s kliničnimi znaki, BKZ – brez kliničnih znakov.

Tabela 1. Testiranje kužnin varovancev s kliničnimi znaki (bruhanje, driska) na prisotnost sapovirusov med izbruhom in dva meseca po izbruhu v domu starejših občanov Danice Vo- grinec leta 2016. NK – nukleinske kisline, PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*), Ž – ženski spol, M – moški spol, Ct – vrednost Ct (angl. *cycle of threshold*).

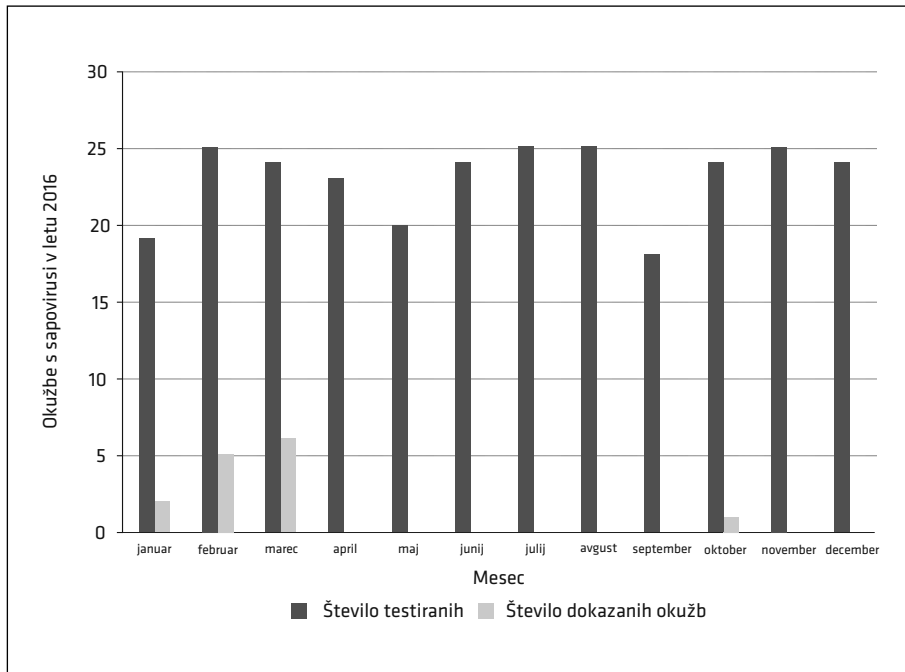
Klinični znaki	Kužnina blata med izbruhom				Kontrolna kužnina blata				
	Številka varovanca, spol	Datum sprejema	Številko NK	Rezultat sapovirus	PCR (Ct)	Datum sprejema	Številko NK	Rezultat sapovirus	PCR (Ct)
Driska, bruhanje,	1, Ž	4. 2. 2016	1.808	pozitiven	19,03	ni kontrolne kužnine			
slabo počutje	2, Ž	5. 2. 2016	1.833	pozitiven	17,15	11. 4. 2016	3.072	negativen	/
	3, Ž	5. 2. 2016	1.834	pozitiven	17,98	11. 4. 2016	3.073	negativen	/
	4, Ž	10. 2. 2016	1.931	pozitiven	20,36	11. 4. 2016	3.074	negativen	/
	5, Ž	10. 2. 2016	1.932	pozitiven	22,62	ni kontrolne kužnine			
	6, Ž	10. 2. 2016	1.933	pozitiven	18,73	12. 4. 2016	3.115	negativen	/
	7, Ž	10. 2. 2016	1.934	pozitiven	21,9	varovanka umrla			
	8, Ž	10. 2. 2016	1.944	pozitiven	21,9	ni kontrolne kužnine			
	9, Ž	11. 2. 2016	1.975	pozitiven	34,36	21. 4. 2016	3.251	negativen	/
	10, Ž	12. 2. 2016	2.025	pozitiven	28,76	ni kontrolne kužnine			
	11, Ž	12. 2. 2016	2.026	negativen	/	14. 4. 2016	3.165	negativen	/
	12, Ž	15. 2. 2016	2.066	negativen	/	ni kontrolne kužnine			
	13, M	15. 2. 2016	2.067	pozitiven	23,58	11. 4. 2016	3.075	negativen	/
	14, Ž	15. 2. 2016	2.068	pozitiven	20,11	13. 4. 2016	3.162	negativen	/
	15, Ž	17. 2. 2016	2.125	negativen	/	3. 5. 2016	3.407	negativen	/
	16, Ž	17. 2. 2016	2.126	negativen	/	ni kontrolne kužnine			
	17, Ž	17. 2. 2016	2.127	negativen	/	4. 5. 2016	3.414	negativen	/
	18, Ž	17. 2. 2016	2.128	negativen	/	3. 5. 2016	3.408	negativen	/
	19, Ž	19. 2. 2016	2.171	negativen	/	3. 5. 2016	3.409	negativen	/
	20, M	19. 2. 2016	2.172	negativen	/	11. 4. 2016	3.076	pozitiven	36,12
	21, Ž	22. 2. 2016	2.224	negativen	/	11. 4. 2016	3.077	negativen	/
	22, Ž	22. 2. 2016	2.225	pozitiven	29,56	13. 4. 2016	3.163	negativen	/
	23, Ž	23. 2. 2016	2.244	negativen	/	18. 4. 2016	3.221	negativen	/
	24, M	23. 2. 2016	2.245	negativen	/	varovanec umrl			

Tabela 2. Testiranje kužnin varovancev brez kliničnih znakov na prisotnost sapovirusov med izbruhom in dva meseca po izbruhu v domu starejših občanov Danice Vogrinec leta 2016. NK – nukleinske kisline, PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*), Ž – ženski spol, M – moški spol, Ct – vrednost Ct (angl. *cycle of threshold*).

Brez kliničnih znakov	Številka varovanka, spol	Kužnina blata med izbruhom				Kontrolna kužnina blata			
		Datum sprejema	Število NK	Rezultat (sapovirus)	PCR (Ct)	Datum sprejema	Število NK	Rezultat (sapovirus)	PCR (Ct)
Brez kliničnih znakov	1, Ž	25.2.2016	2.322	negativen	/	11.4.2016	3.078	negativen	/
	2, Ž	25.2.2016	2.323	pozitiven	23,97	11.4.2016	3.079	negativen	/
	3, Ž	25.2.2016	2.324	pozitiven	25,02	11.4.2016	3.080	negativen	/
	4, Ž	25.2.2016	2.325	pozitiven	27,87	11.4.2016	3.081	negativen	/
	5, Ž	25.2.2016	2.326	negativen	/	11.4.2016	3.082	negativen	/
	6, Ž	25.2.2016	2.374	pozitiven	35,34	11.4.2016	3.083	negativen	/
	7, Ž	25.2.2016	2.375	pozitiven	38,38	11.4.2016	3.110	negativen	/
	8, Ž	25.2.2016	2.376	pozitiven	24,85	11.4.2016	3.111	negativen	/
	9, Ž	25.2.2016	2.459	pozitiven	25,02	ni kontrolne kužnine			
	10, Ž	25.2.2016	2.458	negativen	/	11.4.2016	3.112	pozitiven	30,33
	11, Ž	25.2.2016	2.457	pozitiven	21,56	11.4.2016	3.113	pozitiven	36,12
	12, Ž	25.2.2016	2.456	negativen	/	12.4.2016	3.116	negativen	/
	13, Ž	25.2.2016	2.431	negativen	/	13.4.2016	3.164	negativen	/
	14, Ž	25.2.2016	2.430	pozitiven	26,19	11.4.2016	3.114	negativen	

Tabela 3. Testiranje kužnin na prisotnost sapovirusov, v katerih nismo dokazali ostalih gastroenteričnih virusov v letu 2016. M – moški spol, Ž – ženski spol.

Mesec (2016)	Število pozitivnih kužnin	Število vseh testiranih kužnin	Starost v letih			Spol	
			0-15	16-64	≥ 65	M	Ž
Januar	2	19	7	9	3	6	13
Februar	5	25	11	8	6	16	9
Marec	6	24	11	7	6	12	12
April	0	23	11	6	6	10	13
Maj	0	20	7	8	5	9	11
Junij	0	24	10	6	8	10	14
Julij	0	25	10	9	6	12	13
Avgust	0	25	8	13	4	10	15
September	0	18	6	10	2	9	9
Oktober	1	24	15	4	5	11	13
November	0	25	7	10	8	15	10
December	0	24	9	11	4	10	14
Skupaj	14	276	112	101	63	130	146

**Slika 2.** Število dokazanih okužb s sapovirusi v vzorcih blata obolelih v posameznih mesecih leta 2016.

tehniki vedno znova ugotavljamo, da so tudi manj pogosti gastroenterični virusi, kot so npr. astrovirusi, adenovirusi in sapovirusi, lahko povzročitelji izbruhov in sporadičnih akutnih primerov gastroenteritisa. Njihova vloga je trenutno še vedno pomembnejša iz epidemiološkega in mikrobiološkega kot iz kliničnega vidika (2, 10). Dostopnost sekveniranja naslednje generacije v laboratorijih predstavlja še dodaten korak k izboljšanju dokazovanja etiologije virusnega gastroenteritisa. Opisali so nekaj na novo odkritih virusov, ki so jih našli pri bolnikih z drisko brez dokazanega povzročitelja (9).

Raba molekularnih tehnik v mikrobioloških laboratorijih ni več problem. Tehnologija je dostopna po vedno ugodnejših cenah, laboratoriji so ustrezno opremljeni. Dobro razširjeno je tudi splošno znanje o molekularni mikrobiološki diagnostiki. Težave največkrat povzročajo odločanje o tem, katere molekularne metode izbrati in kdaj jih uporabiti. Slovenija v tem pogledu ni izjema.

V letu 2016 smo opisali dve epidemiji sapoviroze na različnih koncih Slovenije. V izbruhu v DSO na Gorenjskem so dokazali sapovirusno RNK iz ene kužnine z molekularno preiskavo na povzročitelje okužb prebavil (FilmArray Gastrointestinal (GI) Panel, Biofire Diagnostics). Naknadno so pri tej in še dodatni kužnini uporabili RT-PCR v realnem času za sapovirus (Lightmix® Modular Sapovirus), s katerim so potrdili obstoječi rezultat (5). V tem prispevku smo opisali še drugo epidemijo v letu 2016, in sicer v Mariboru. Sapovirusno RNA smo dokazali v kužninah 22 od 38 varovancev DSO z omenjenim testom LightMix® Modular Sapovirus (Roche-TibMol Biol). V sodelovanju z NIJZ smo ugotovili, da so bili v času izbruha v DSO tudi stanovalci z asimptomatsko okužbo in da je sapovirus pri enem bolniku vztrajal več kot šest tednov (tabela 1, tabela 2). Subklinične okužbe s sapovirusi so opisane v literaturi in predstavljajo

nevarnost za nadaljnje širjenje virusov (2). Prav tako so opisali primere podaljšanega izločanja sapovirusov. Z določanjem nukleotidnega zaporedja regije VP1 smo ugotovili, da so bili vsi dokazani sapovirusi v izbruhu iz genske skupine GI.2, ki trenutno povzročajo izbruhe v Evropi. Zanimivo je, da je do leta 2007 prevladovala genska skupina GIV.1. Izrazit premik v pojavljanju določenih genskih skupin je opisan tudi za noroviruse, vendar je pri norovirusih najbolj značilen premik med genotipi znotraj najpogostejše genske skupine GII (2, 13). V Sloveniji so že leta 2009 opisali gensko skupino GI.2 kot prevladujočo gensko skupino med vsemi dokazanimi sapovirusi (4).

V obeh laboratorijih Centra za medicinsko mikrobiologijo Kranj in Maribor (NLZOH), uporabljamo za rutinsko dokazovanje gastroenteričnih virusov molekularno metodo multipleks RT-PCR v realnem času (testi LightMix® Modular). Ker z njo dokazujemo noroviruse, rotaviruse, astroviruse in adenoviruse, je bil rezultat te preiskave v obeh izbruhih negativen. Proizvajalec je teste LightMix® Modular izdelal tako, da jih lahko sestavljamo v definirane kombinacije in bi potem takem lahko k obstoječi preiskavi za dokaz norovirusov, rotavirusov, astrovirusov in adenovirusov dodali še reagente za sapoviruse. Vsekakor bi to v primeru dokazovanja in potrjevanja etiologije izbruhov virusnega gastroenteritisa predstavljalo test izbora, saj je cenovno ugodnejši in bolj občutljiv kot FilmArray GI panel. Pri ugotavljanju kliničnega pomena testa FilmArray GI panel so namreč ugotovili, da je največ (7,7%) neujemanja ravno pri dokazovanju rotavirusov in astrovirusov (12). Klinični znaki virusnega in bakterijskega ali s paraziti povzročene gastroenteritisa so v večini podobni, zato se je težko odločiti, kateri mikroorganizmi so vzrok okužbe. V primeru izbruhov je zato smiselno dokazovati etiologijo gastroenteritisa s testom, s katerim dokažemo čim več možnih povzročiteljev (FilmArray

GI panel). Šele nato za potrjevanje uporabimo specifičen molekularni test za posamezni patogen.

V tem prispevku smo zaradi prisotnih izbruhov sapoviroz v letu 2016 pregledali, kakšen je delež pojavljanja sapovirusov v Sloveniji pri sporadičnih akutnih primerih gastroenteritisa. V skladu z objavami v literaturi smo potrdili, da so tudi v severovzhodnem delu Slovenije v letu 2016 prevladovali norovirusi in rotavirusi, ki so skupaj predstavljali kar 91,5% med dokazanimi virusnimi povzročitelji. Preostali odstotek (8,5%) je pripadal adenovirusom in astrovirusom. Z retrospektivnim testiranjem izbranih negativnih kužnin iz leta 2016 smo ugotovili, da so bili prisotni tudi sapovirusi, vendar smo jih dokazali le v 14 primerih (tabela 3). Sapoviruse so v Sloveniji pred tem v sporadičnih primerih opisali v diplomski nalogi. Dokazali so jih v obdobju šest let v 17 primerih, od katerih jih osem pripisujejo izbruhu v letu 2007 (4). Adenovirusi, astrovirusi in sapovirusi so iz kliničnega vidika manj pomembni gastroenterični virusi. Največkrat so opisani kot

povzročitelji akutnega gastroenteritisa pri otrocih (10). V kliničnih smernicah za obravnavo pediatričnih bolnikov z gastroenteritisom v Evropski uniji je navedeno, da otroci ne potrebujejo rutinske mikrobiološke preiskave, razen v posebnih okoliščinah, kot so kronično pojavljanje, ekstremno težki primeri ali podaljšano trajanje simptomov (14). Vprašanje, ali jih je smiselno vključiti v multipleks molekularne teste, ostaja odprto.

ZAKLJUČEK

Izbruh sapoviroze v DSO Danice Vogrincev je drugi prijavljen izbruh v Sloveniji v letu 2016. Sapovirusno RNA smo v kužninah blata potrdili z molekularnimi metodami in dokazali, da so vsi sapovirusi pripadali genski skupini GI.2. Med izbruhom smo zasledili tudi asimptomatsko pojavljanje sapovirusov in podaljšano izločanje virusa v blatu. V letu 2016 smo med sporadičnimi primeri gastroenteritisa sapovirusno RNA dokazali le redko. Okužba se je pojavila v zimskih mesecih in v večini pri otrocih, starih do 15 let.

LITERATURA

1. Poljšak - Prijatelj M, Zimšek Mijovski M. Kalicivirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. *Medicinska virologija*. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 251–60.
2. Oka T, Wang Q, Katayama K, et al. Comprehensive review of human sapoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28 (1): 32–53.
3. de Graaf M, Villabruna N, Koopmans MP. Capturing norovirus transmission. *Curr Opin Virol*. 2017; 22: 64–70.
4. Kobal K. Človeški sapovirusi v iztrebkih bolnikov, obolelih za virusnim gastroenteritisom v Sloveniji [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2009.
5. Grmek Košnik I, Ribnikar M, Krotec I, et al. Prvi prijavljen izbruh sapoviroze v Sloveniji. *eNBOZ*. 2016; 2: 4–9.
6. Yan H, Yagyu F, Okitsu S, et al. Detection of norovirus (GI, GII), sapovirus and astrovirus in fecal samples using reverse transcription single-round multiplex PCR. *J Virol Methods*. 2003; 114 (1): 37–44.
7. BLAST: basic local alignment search tool [internet]. Bethesda: National center for biotechnology information, U.S. National library of medicine [citirano 2017 Sep 17]. Dosegljivo na: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>
8. Tamura K, Stecher G, Peterson D, et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol*. 2013; 30 (12): 2725–9.
9. Oude Munnink BB, van der Hoek L. Viruses causing gastroenteritis: the known, the new and those beyond. *Viruses*. 2016; 8 (42): 1–10.
10. Corcoran MS, van Well GT, van Loo IH. Diagnosis of viral gastroenteritis in children: interpretation of real-time PCR results and relation to clinical symptoms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33 (10): 1663–73.
11. Sidoti F, Rittà M, Costa C, et al. Diagnosis of viral gastroenteritis: limits and potential of currently available procedures. *J Infect Dev Ctries*. 2015; 9 (6): 551–61.
12. Piralla A, Lunghi G, Ardissino G, et al. FilmArray™ GI panel performance for the diagnosis of acute gastroenteritis or hemorrhagic diarrhea. *BMC Microbiol*. 2017; 17 (1): 111.
13. Svraka S, Vennema H, van der Veer B, et al. Epidemiology and genotype analysis of emerging sapovirus-associated infections across Europe. *J Clin Microbiol*. 2010; 48 (6): 2191–8.
14. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59 (1): 132–52.

Marija Trkov¹, Manica Müller - Premru², Vinko Božanič³, Slavica Lorenčič Robnik⁴, Iztok Štrumbelj⁵, Tatjana Harlander⁶, Martina Kavčič⁷, Eva Grilc⁸, Metka Paragi⁹, Tjaša Žohar Čretnik¹⁰

Invazivne listerijske okužbe – starostniki kot ranljiva skupina

Invasive Listerial Infections – the Elderly as a Vulnerable Group

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: starostniki, *Listeria monocytogenes*, tipizacija

Listerioza je okužba, ki se prenaša s hrano in je zoonoza. Povzročča jo bakterija *Listeria monocytogenes*. Klinične slike bolezni so različne, od akutnega gastroenterokolitisa do življenjsko nevarne okužbe krvnega obtoka in osrednjega živčnega sistema. Čeprav so takšne okužbe redke, je bolezen zelo huda, smrtnost pa visoka. Incidenca listerijskih okužb se v Evropi povečuje, zlasti med starejšim prebivalstvom. V prispevku so, poleg epidemioloških podatkov, predstavljeni tudi mikrobiološki podatki za slovenske humane izolate *L. monocytogenes*, ki so bili osamljeni med letoma 2010 in 2016. Več kot polovica bolnikov je bila starejših od 64 let. Največ izolatov *L. monocytogenes* je pripadalo serotipu 1/2a in molekularni serološki skupini IIa, tipizacija izolatov s metodo pulzne gelske elektroforeze pa je omogočila njihovo nadaljnjo primerjavo, ki je pomembna tako za spremljanje okužb kot tudi pri iskanju virov in poteh širjenja okužb. V ta namen pa se vedno pogosteje uporablja metoda sekveniranja celotnega genoma.

¹ Dr. Marija Trkov, univ. dipl. inž. živil. tehnol., Oddelek za javnozdravstveno mikrobiologijo Ljubljana, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Grablovičeva ulica 44, 1000 Ljubljana; marija.trkov@nlzoh.si

² Prof. dr. Manica Müller - Premru, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1104 Ljubljana

³ Mag. Vinko Božanič, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

⁴ Slavica Lorenčič Robnik, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

⁵ Mag. Iztok Štrumbelj, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

⁶ Tatjana Harlander, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

⁷ Martina Kavčič, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Vojkovo nabrežje 10, 6000 Koper

⁸ Mag. Eva Grilc, dr. med., Oddelek za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

⁹ Dr. Metka Paragi, univ. dipl. biol., Oddelek za javnozdravstveno mikrobiologijo Ljubljana, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Grablovičeva ulica 44, 1000 Ljubljana

¹⁰ Asist. mag. Tjaša Žohar Čretnik, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Ipavčeva ulica 18, 3000 Celje

ABSTRACT

KEY WORDS: elderly, *Listeria monocytogenes*, typing

Listeriosis is a rare foodborne zoonotic infection caused by the bacterium *Listeria monocytogenes*. The clinical picture of the disease varies from acute gastroenteritis to life-threatening sepsis and inflammation of the central nervous system. Although such infections are rare, the disease is very severe and mortality is high. In Europe, the incidence of listeriosis is increasing, especially among the elderly. The paper presents some epidemiological as well as microbiological data of human *L. monocytogenes*, isolated between 2010 and 2016 in Slovenia. More than a half of patients were older than 64 years. Most *L. monocytogenes* isolates belonged to the serotype 1/2a and to the molecular serogroup IIa. The pulsed-field gel electrophoresis analysis allowed further comparison, which is important for surveillance of the disease, as well as for outbreak investigation, finding the source of infection, and mode of transmission. For this purpose, the whole genome sequencing method is also being increasingly used.

UVOD

Listerijo je prvi opisal Murray leta 1926 kot *Bacterium monocytogenes*, kot *Listeria monocytogenes* pa je bila opisana leta 1940. Rod *Listeria* obsega vrste *L. monocytogenes*, *L. innocua*, *L. welshimeri*, *L. seeligeri*, *L. ivanovii*, *L. grayi*, *L. marthii*, *L. rocourtia*, *L. fleischmannii* in *L. weihenstephanensis*, avtorji pa navajajo še druge (1, 2). V naravi so zelo razširjene, najdemo jih v zemlji, vodi, silaži, odpadkih, iztrebkih ljudi, domačih in divjih živali in tudi v različnih živilih. So fakultativno anaerobne, Gram pozitivne gibljive palčke ali kokobacili. Čeprav so listerije v okolju zelo razširjene, povzročajo bolezen pri ljudeh predvsem vrsta *L. monocytogenes*, pri živalih pa tudi *L. ivanovii* (3–6). Največ okužb je sporadičnih, lahko pa pride tudi do izbruhov bolezni (3–8). Ljudje se okužijo predvsem s kontaminirano hrano, kot so toplotno neobdelani oz. nezadostno obdelani mleko in mlečni izdelki, meso in mesni izdelki, ribe in izdelki iz rib ter surova, slabo oprana zelenjava in sadje. Bakterije vrste *L. monocytogenes* uspevajo v širokem temperaturnem območju (0–45 °C), torej tudi pri temperaturi hladilnika, kjer hranimo različna živila. Za okužbo so bolj dovzetne

imunsko oslABLJENE osebe, starostniki, otroci, kronični bolniki, nosečnice, še nerojeni otroci in novorojenčki. Pri ljudeh potekajo blage (neinvazivne) okužbe s simptomi gripi podobnega obolenja ali pa s simptomi prizadetosti prebavnega trakta. Pri invazivnih okužbah so simptomi dolgotrajni, hudi in lahko ogrožajo življenje. Okužba poteka kot težko sistemsko obolenje, z vnetjem možganov in možganskih ovojnic ter septikemijo (4, 9, 10). V svetu in tudi pri nas je največ bolnikov, ki zbolijo za invazivno listerijsko okužbo, starih 65 let in več. V tem prispevku je zato podrobneje predstavljena starost bolnikov in prijavljeni primeri listerioz v Sloveniji in Evropi v zadnjem desetletju. Za spremljanje okužb in iskanje virov ter poti širjenja so ključni laboratorijski podatki o lastnostih izolatov *L. monocytogenes*, ki so povzročili okužbo. V tem prispevku jih predstavljamo le okvirno, in sicer za izolate, ki so bili osamljeni med letoma 2010 in 2016, odkar v Sloveniji poteka njihovo sistematično zbiranje.

MATERIALI IN METODE

V prispevku so predstavljeni prijavljeni primeri okužb z listerijami v Sloveniji in

Evropi med letoma 2007–2016, ki so povzeti iz gradiv Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC), Evropske agencije za varnost hrane (angl. *European Food Safety Authority*, EFSA) in Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ). Podrobneje so predstavljeni epidemiološki in mikrobiološki podatki, povezani z okužbami z *L. monocytogenes* v Sloveniji med letoma 2010 in 2016. Vsem zbranim izolatom smo določili serotip s klasično aglutinacijo z antiserumi, molekularno serološko skupino z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) in jih preiskali s pulzno gelsko elektroforezo (angl. *pulsed-field gel electrophoresis*, PFGE) z dvema restrikcijskima encimoma, *ApaI* in *AscI* (11–15). Obravnavani izolati so bili osamljeni iz humanih vzorcev v laboratorijih Oddelkov za medicinsko mikrobiologijo Celje, Maribor, Murska Sobota, Novo mesto, Koper, Centra za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH), na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani in v Splošni bolnišnici »dr. Franca Derganca« v Novi Gorici, tipizirani pa so bili na Oddelku za javnozdravstveno mikrobiologijo Ljubljana Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (OJM NLZOH).

PRIJAVLJENI PRIMERI OKUŽB Z *LISTERIA MONOCYTOGENES*

V Evropi in Sloveniji je incidenca okužb z bakterijo *L. monocytogenes* na osnovi prijav nizka, saj so prijavljene predvsem invazivne oblike okužb, torej sepse in vnetja osrednjega živčnega sistema. Tako je bilo v Sloveniji v predstavljenem desetletnem obdobju 98 prijavljenih primerov. Najmanj, zgolj trije, so bili prijavljeni leta 2008, največ (18) pa jih je bilo leta 2014 (tabela 1). Tabela prikazuje tudi število prijavljenih primerov na 100.000 prebivalcev v Sloveniji po posameznih letih v primerjavi z državami Evropske unije (EU), ki so posredovale podatke v ECDC.

Čeprav je povprečna incidenca okužb z bakterijo *L. monocytogenes* v Evropi dokaj stabilna, in sicer 0,35–0,49 prijavljenih primerov na 100.000 prebivalcev, je opazen trend povečevanja števila okužb. Ta trend se jasno kaže tudi za Slovenijo, čeprav lahko opazimo večja nihanja med posameznimi leti. Število prijavljenih primerov na 100.000 prebivalcev je bilo v Sloveniji v letih 2007, 2008, 2009, 2011 in 2012 pod evropskim povprečjem, leta 2010, 2013, 2014 in 2015 pa nad evropskim povprečjem (slika 1, tabela 1). Trend naraščanja okužb se od leta 2008 kaže tudi v Franciji, Nemčiji, Grčiji, Romuniji, Španiji, na Madžarskem, Malti, Nizozemskem, Poljskem, Slovaškem in Švedskem. Za leto 2016 ECDC še ni objavil uradnih podatkov (18).

Tabela 1. Prijavljeni primeri listerioz v Sloveniji in v državah Evropske unije/Evropskega ekonomskega območja med letoma 2007–2016 (16, 17). N – število prijavljenih primerov bolnikov z listeriozo, SI – Slovenija, EU – Evropska unija, EEA – Evropsko ekonomsko območje (European Economic Area), NP – ni podatka.

Leto	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016 ^a
N (SI)	4	3	6	11	5	7	16	18	13	15
N/100.000 prebivalcev (SI)	0,2	0,15	0,3	0,54	0,24	0,34	0,78	0,87	0,63	0,73
N/100.000 prebivalcev (EU/EEA)	0,38	0,35	0,42	0,42	0,36	0,42	0,45	0,49	0,48	NP

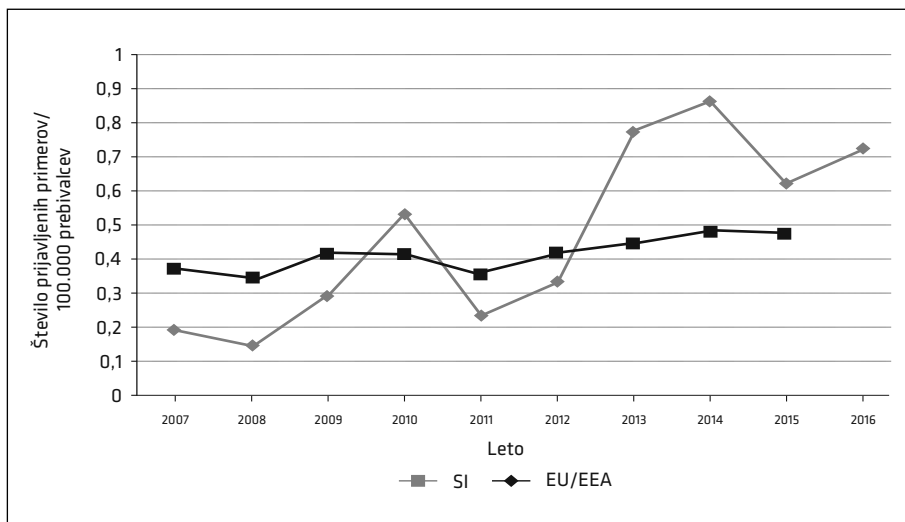
^a podatki za Slovenijo za leto 2016 so preliminarni

Čeprav veljajo invazivne listerijske okužbe za redkejše, pa je stopnja hospitalizacije in umrljivosti v državah Evropske unije (EU) najvišja v primerjavi z drugimi zoonozami, ki jih spremlja ECDC. Tako je bilo v evropskih državah med letoma 2009–2015 nad 90 % bolnikov, okuženih z bakterijo *L. monocytogenes*, hospitaliziranih (16). V letu 2015 so države, ki so posredovale podatke, poročale o izidu bolezni za 69,1 % potrjenih primerov. Od tega je umrlo 270 bolnikov (17,7%), kar je največ po letu 2008 (18). Glede na razpoložljive podatke, je v Sloveniji največ bolnikov, kar pet, umrlo leta 2010 in 2014, trije 2009, dva 2013, po en pa leta 2007 in 2008 (17).

Bolniki zbolevalo zaradi okužb z bakterijo *L. monocytogenes* skozi vse leto. Vendar pa se v državah EU v obdobju 2008–2015 kaže sezonska porazdelitev primerov okužb z dvema vrhovoma. En večji vrh se kaže poleti, drugi, ki je manjši, pa pozimi. V Sloveniji je med letoma 2010–2016 največ bolnikov zbolelo v drugi polovici leta. Tudi pri nas se nakazujeta dva vrha, eden poleti, drugi pa bolj proti koncu leta (ni prikazano).

STAROSTNIKI KOT RANLJIVA SKUPINA

Najbolj ogrožene skupine ljudi za okužbo z bakterijo *L. monocytogenes* so nosečnice, imunsko oslabiljene osebe in starejši ljudje. Ti so na splošno bolj dovzetni za različne okužbe v primerjavi z mlajšo populacijo, saj sta zaradi t. i. imunosenescence oz. zaradi starosti oslabelega delovanja imunskega sistema slabši tako celična kot humoralna imunost. Mnogo starejših ljudi trpi tudi zaradi kroničnih bolezni, kot sta sladkorna bolezen in različne oblike raka, uživajo pa tudi različna zdravila, ki dodatno slabijo imunski sistem. Starostniki imajo tudi manj želodčne kisline, ki ima pomembno vlogo pri preživetju in razmnoževanju patogenih bakterij. V raziskavo, ki so jo naredili na Nizozemskem v obdobju 2008–2013, so zajeli 406 primerov listerioze pri otrocih in odraslih, perinatalne primere pa so izključili. Ugotovili so, da so glavni, neodvisni dejavniki tveganja za pojav listerioze starost, moški spol, spremljajoče kronične bolezni (zlasti rak in bolezni ledvic) ter uživanje zdravil, ki slabijo imunski sistem (19, 20).



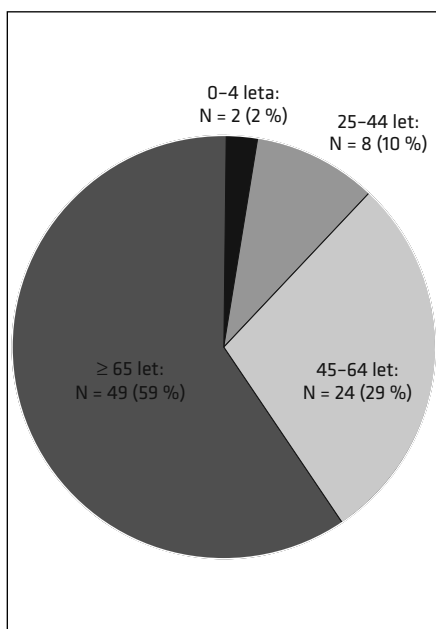
Slika 1. Prijavljeni primeri okužb z bakterijo *Listeria monocytogenes* na 100.000 prebivalcev v Sloveniji v primerjavi z državami Evropske unije/Evropskega ekonomskega območja med letoma 2007 in 2016. SI – Slovenija, EU – Evropska unija, EEA – Evropsko ekonomsko območje (European Economic Area).

Po podatkih Centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) in ECDC je več kot polovica okuženih z bakterijo *L. monocytogenes* starih 65 let in več (18, 21). Podobno velja tudi za Slovenijo. Obdelali smo podatke o starosti in spolu bolnikov, katerih izolate *L. monocytogenes* smo zbrali med letoma 2010–2016. Kar 59 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več (49 bolnikov). Zelo velik je bil tudi delež bolnikov, starih 45–64 let (24–29 %), osem bolnikov je bilo starih 25–44 let, dva primera v letu 2014 pa sta bila povezana z nosečnostjo oz. prezgodnjim rojstvom (slika 2). Podrobnejša razdelitev v starostne skupine je pokazala, da je bilo kar 21,7 % bolnikov starih 55–64 let, torej v starostni skupini, v kateri se trenutno v Sloveniji večina ljudi upokojuje. Največ bolnikov je bilo v starostni skupini 65–74 let (33,7 %). To je obdobje, ko je v Sloveniji večina ljudi že upokojenih, vendar pa se bo

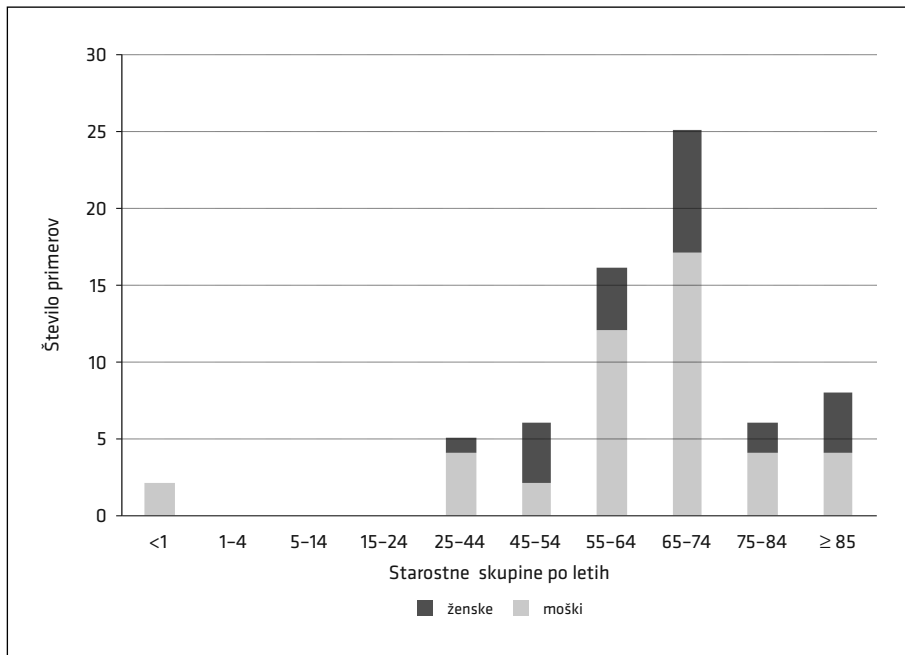
zaradi trenda podaljševanja delovne dobe to sčasoma spremenilo. Po podatkih ECDC so ranljiva starostna skupina v EU starejši od 64 let, še posebej pa starejši od 84 let. Delež bolnikov, starejših od 64 let, se je v državah EU vztrajno povečeval s 56,2 % leta 2008 na 64,1 % leta 2015. Delež starejših od 84 let pa se je s 7,3 % leta 2008 povečal na 12,8 % leta 2015 (18). Med slovenskimi obolelimi je bilo 54 moških (65 %) in 29 žensk (35 %), kar je glede na trenutno pričakovano življenjsko dobo moških prav tako zaskrbljujoč podatek (slika 3). Po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije je bila pričakovana življenjska doba leta 2015 za moške 77,6 let, za ženske pa 83,5 let (22).

LISTERIJE V HRANI IN PRI ŽIVALIH

Do kontaminacije živil z bakterijo *L. monocytogenes* lahko pride iz najrazličnejših virov, saj so v naravi zelo razširjene. Poleg tega pa se lahko prilagajajo na različne stresne razmere pri proizvodnji, predelavi, transportu in prodaji živil. Na njihovo preživetje v živilih vplivajo različni dejavniki, kot so temperatura, kislost, slanost in vodna aktivnost. Optimalna temperatura za rast je 30–37 °C, rastejo pa tudi v živilih pri temperaturah med 0–45 °C, torej tudi pri temperaturah hladilnika. Sposobne so rasti v širokem razponu vrednosti pH 4,0–9,6 (4). Lahko tvorijo biofilme in naseljujejo delovne površine, površine strojev in druge opreme za pripravo živil. Tako v procesih proizvodnje, priprave in shranjevanja kontaminirajo različna živila (10). Države, ki so poročale podatke organizaciji EFSA (med njimi tudi Slovenija), so uporabljale različne tehnike vzorčenja (npr. različno število enot, ki so sestavljale vzorec) in tudi različne metode testiranja (kvalitativne, kvantitativne). Te so se v posameznih državah s časom tudi spreminjale. Primerjanje podatkov med različnimi državami in različnimi leti vzorčenja zato ni primerno oz. je potrebno podatke



Slika 2. Število in delež bolnikov, okuženih z bakterijo *Listeria monocytogenes*, razdeljenih po starostnih skupinah v Sloveniji med letoma 2010–2016 (skupno število bolnikov je 83). N – število bolnikov.



Slika 3. Število in spol bolnikov razdeljenih po starostnih skupinah (podrobnejša delitev), ki so zboleli v Sloveniji med letoma 2010–2016 (skupno število bolnikov je 83).

obravnavati s previdnostjo. Bakterija *L. monocytogenes* je bila v zadnjem desetletju najpogosteje najdena v mesnih izdelkih, namenjenih za neposredno uživanje, in mesnih pripravkih, mlečnih izdelkih, proizvodih ribištva, pa tudi v sadju, solatah in drugih jedeh, namenjenih za neposredno uživanje (18). V Sloveniji je bila med letoma 2007–2015 prisotnost bakterije *L. monocytogenes* najpogosteje ugotovljena v živilih živalskega izvora, in sicer v ribiških proizvodih, namenjenih za neposredno uživanje, npr. v vzorcih bakalarja, mesnih izdelkih za neposredno uživanje ter mesnih pripravkih in delikatesnih živilih (23, 24). Za listeriozo lahko zbolijo tudi živali ali pa so le asimptomatski prenašalci. V Sloveniji se spremljanje bolezni pri živalih izvaja na podlagi zbiranja podatkov o potrjenih primerih listerioze pri živalih, ki kažejo klinične znake listerioze ali pri sumih na bolezen osrednjega živčnega sistema. V letu 2015 je bilo na listeriozo pregledanih 56

živali, prisotnost listerioze pa je bila potrjena pri petih živalih, in sicer pri štirih ovcah in enem govedu (24). Po podatkih EFSA in ECDC so bile listerije v letu 2015 najpogosteje najdene pri govedu, ovcah in kozah, našli pa so jih tudi pri prašičih, kopitarjih, piščancih brojlerjih, mačkah, psih, lisicah in drugih divjih živalih ter živalih iz živalskih vrtov (18).

Pomemben dejavnik tveganja za pojav listerioze je prisotnost *L. monocytogenes* v domačem okolju, zlasti njena prisotnost v hladilnikih in na kuhinjskih površinah, kjer lahko prihaja do navzkrižnih kontaminacij med surovimi in toplotno obdelanimi živali. Ker se *L. monocytogenes* lahko razmnožuje pri temperaturah hladilnika, so še zlasti problematične neustrezne temperature hladilnikov, ki so lahko višje od pričakovanih. Zato so pomembni preventivni ukrepi za preprečevanje okužb upoštevanje rokov uporabnosti, zlasti za hitro pokvarljiva živila, preverjanje ustreznosti temperature hla-

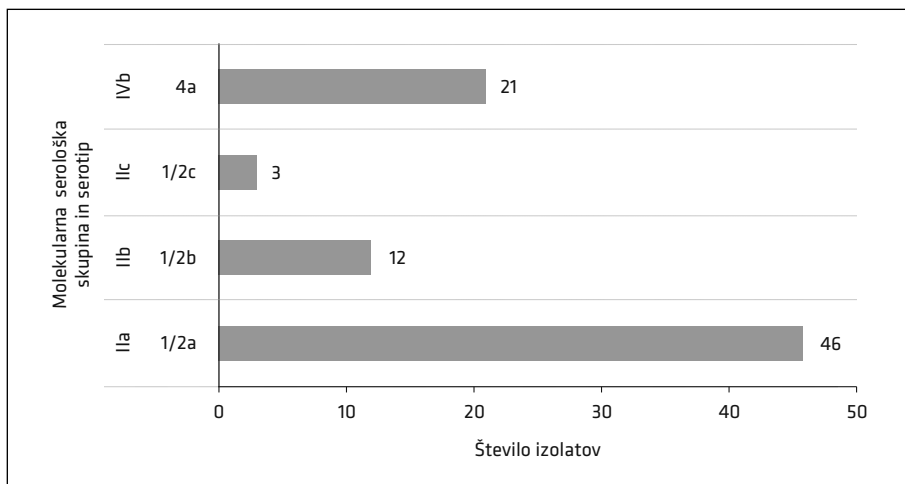
dilnika in upoštevanje navodil za shranjevanje živil. Pomembno je shranjevanje na ustrezno nizkih temperaturah, kar velja tudi za pripravljene obroke hrane, ki jih starejši prejemajo na dom in jih ne pojedjo do konca, temveč jih prihranijo za kasneje.

PREISKOVANJE IZOLATOV *LISTERIA MONOCYTOGENES*

V Sloveniji poteka sistematično zbiranje in tipizacija humanih izolatov *L. monocytogenes* od leta 2010. Do konca leta 2016 smo zbrali prvih 82 izolatov *L. monocytogenes*. Pri enem bolniku je bila *L. monocytogenes* dokazana direktno iz likvorja s PCR, izolat pa ni bil osamljen. Vsem zbranim izolatom smo določili serotip, molekularno serološko skupino in jih preiskali s PFGE. Rezultate teh preiskav skupaj z določenimi epidemiološkimi podatki posredujemo v bazo molekularnih podatkov ECDC TESSy (angl. *The European Surveillance System*) MSS (angl. *Molecular Surveillance Service*), kjer služijo molekularnemu spremljanju v Evropi in tudi širše. Podrobnejši rezultati preiskav bodo predstavljeni v ločenem prispevku. V tem nekatere le na kratko povzemamo, in sicer za vseh 82 zbranih izolatov, ne glede

na starost bolnikov. Pri vrsti *L. monocytogenes* razlikujemo 13 serotipov in zgolj pet molekularnih seroloških skupin: IIa, IIb, IIc, IVb in L (1, 12, 13). Bakterije vrste *L. monocytogenes* sodijo v štiri genetske linije (I–IV). V linijo I sodijo serotipi 1/2b, 3b, 4b, 4d in 4e, v linijo II serotipi 1/2a, 1/2c, 3a in 3c, v liniji III in IV pa redkejši serotipi (3, 25). Večina humanih in tudi živilskih izolatov pripada zgolj štirim serotipom, in sicer 1/2a, 1/2b, 1/2c in IVb, kar smo ugotovili tudi za slovenske humane izolate (1, 5, 6). Med preiskanimi izolati je prevladoval serotip 1/2a, molekularne serološke skupine IIa (46 izolatov oz. 56,1 %), 21 izolatov (25,6 %) je pripadalo serotipu 4b in molekularni serološki skupini IVb, 12 izolatov (14,6 %) serotipu 1/2b, molekularne serološke skupine IIb, trije izolati (3,7 %) pa so pripadali serotipu 1/2c, molekularne serološke skupine IIc. Noben izolat ni sodil v molekularno serološko skupino L, v katero sodijo redki serotipi 4a, 4c in 4ab (slika 4).

Serotipizacija in določanje molekularnih seroloških skupin ne omogočata dobrega razlikovanja med izolati, kar je velika pomanjkljivost pri raziskovanju vira in poti širjenja okužb. Primernejša metoda



Slika 4. Molekularne serološke skupine in serotipi slovenskih humanih izolatov *Listeria monocytogenes*, osamljenih med letoma 2010–2016.

je tipizacija *L. monocytogenes* s PFGE z restrikcijskima encimoma *AscI* in *ApaI* (26). Za slovenske izolate lahko na splošno ugotovimo, da smo za restrikcijski encim *AscI* zaznali slabše razlikovanje med izolati kot z *ApaI*, podobno so ugotovili tudi drugi raziskovalci. Sicer pa smo ugotovili precejšnje raznolikost profilov PFGE, saj smo za približno 44 % tipiziranih izolatov (35 od 80 izolatov) ugotovili edinstven profil PFGE z encimom *ApaI*. To pomeni, da smo ga v celotnem sedemletnem obdobju zaznali samo enkrat. Profili PFGE preostalih izolatov so se pojavili večkrat, od dva- do dvanajstkrat, in sicer v istem ali pa v različnih letih. S kombinacijo profilov *ApaI* in *AscI* smo opredelili pulzotip. Dva izolata sta imela enak pulzotip, če sta imela identičen restrikcijski vzorec z obema restrikcijskima encimoma (3). Najpogostejši pulzotip smo ugotovili za 12 izolatov serotipa 1/2a. Deset okuženih bolnikov je bilo starejših od 60 let. Ta pulzotip smo zaznavali tri leta v različnih slovenskih regijah, in sicer leta 2012 (en izolat), 2013 (deset izolatov) in 2014 (en izolat). Epidemiološko raziskovanje z anketiranjem bolnikov ni nakazalo vira okužbe, morda pa ga bo nadaljnja primer-

java z izolati *L. monocytogenes* iz živil in okoljskih vzorcev. V zadnjih letih se za tipizacijo listerij pri spremljanju in raziskovanju izbruhov vedno bolj uveljavlja metodologija sekveniranja celotnih genomov dosežanje metode tipizacije pa bodo služile bolj kot presejalno testiranje za izbor izolatov (8, 27).

ZAKLJUČEK

Okužbe z bakterijo *L. monocytogenes* predstavljajo pomembno javnozdravstveno grožnjo, zlasti zaradi okužb starejše populacije, ki je za okužbe bolj dovzetna in katere delež bo v populaciji verjetno še naraščal. Čeprav vsebnost listerij v hrani za neposredno uživanje redko prekorači zakonsko določene dovoljene vrednosti, pa morajo potrošniki upoštevati navodila proizvajalcev in se držati priporočil odgovornih nacionalnih organizacij. Zbiranje in preučevanje epidemioloških podatkov kot tudi izolatov *L. monocytogenes* je izjemnega pomena za spremljanje bolezni, pri iskanju virov okužb in njihovem širjenju tako v Sloveniji kot v Evropi in širše. Nujna pa je uvedba metode sekveniranja celotnih genomov, ki se že široko uporablja za proučevanje listerijskih okužb.

LITERATURA

1. Liu D. Molecular approaches to the identification of pathogenic and nonpathogenic listeriae. *Microbiol Insights*. 2013; 6: 59–69.
2. Orsi RH, Wiedmann M. Characteristics and distribution of *Listeria* spp., including *Listeria* species newly described since 2009. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016; 100 (12): 5273–87.
3. Jensen AK, Björkman JT, Ethelberg S, et al. Molecular typing and epidemiology of human listeriosis cases, Denmark, 2002–2012. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22 (4): 625–33.
4. Kavalič M. Tipizacija izolatov *Listeria monocytogenes* s klasično serološko metodo in PCR ter subtipizacija s PFGE [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2014.
5. Marini E, Magi G, Vincenzi C, et al. Ongoing outbreak of invasive listeriosis due to serotype 1/2a *Listeria monocytogenes*, Ancona province, Italy, January 2015 to February 2016. *Euro Surveill*. 2016; 21 (17): 1–3.
6. Lomonaco S, Nucera D, Filipello V. The evolution and epidemiology of *Listeria monocytogenes* in Europe and the United States. *Infect Genet Evol*. 2015; 35: 172–83.
7. Košir M, Trkov M, Zdovc I. Epidemiološka in mikrobiološka preiskava listerijskih okužb v zdravstveni regiji Novo mesto v letu 2013. *Enboz*. 2014; 7: 7–19.
8. Jackson BR, Tarr C, Strain E, et al. Implementation of nationwide real-time whole-genome sequencing to enhance *Listeriosis* outbreak detection and investigation. *Clin Infect Dis*. 2016; 63 (3): 380–6.
9. Nacionalni inštitut za javno zdravje: Listerija (*Listeria monocytogenes*) v živilih [internet]. NIJZ [citirano 2017 May 15]. Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/>
10. Jadhav S, Bhavne M, Palombo EA. Methods used for the detection and subtyping of *Listeria monocytogenes*. *J Microbiol Methods*. 2012; 88 (3): 327–41.
11. Gasanov U, Hughes D, Hansbro PM. Methods for the isolation and identification of *Listeria* spp. and *Listeria monocytogenes*: a review. *FEMS Microbiol Rev*. 2005; 29 (5): 851–75.
12. Doumith M, Buchrieser C, Glaser P, et al. Differentiation of the major *Listeria monocytogenes* serovars by multiplex PCR. *J Clin Microbiol*. 2004; 42 (8): 3819–22.
13. Doumith M, Jacquet C, Gerner-Smidt P, et al. Multicenter validation of a multiplex PCR assay for differentiating the major *Listeria monocytogenes* serovars 1/2a, 1/2b, 1/2c, and 4b: toward an international standard. *J Food Prot*. 2005; 68 (12): 2648–50.
14. Kerouanton A, Marault M, Petit L, et al. Evaluation of a multiplex PCR assay as an alternative method for *Listeria monocytogenes* serotyping. *J Microbiol Methods*. 2010; 80 (2): 134–7.
15. One-day (24–28 h) standardized laboratory protocol for molecular subtyping of *Listeria monocytogenes* by pulsed field gel electrophoresis (PFGE) [internet]. PulseNet USA, CDC. 2009 [citirano 2017 May 8]. Dosegljivo na: <http://www.pulsenetinternational.org/>
16. Surveillance atlas of infectious diseases [internet]. ECDC [citirano 2017 Apr 20]. Dosegljivo na: <http://atlas.ecdc.europa.eu/>
17. Grilc E, Praprotnik M, Trkov M. Listerioza. In: Kraigher A, Sočan M, Klavs I, eds. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezní v Sloveniji v letu 2015. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016. p. 67–8.
18. EFSA (European Food Safety Authority), ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. *EFSA Journal*. 2016; 14 (12): 81–97.
19. Gillespie IA, McLauchlin J, Little CL, et al. Disease presentation in relation to infection foci for non-pregnancy-associated human listeriosis in England and Wales, 2001 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009; 47 (10): 3301–7.
20. Friesema IH, Kuiling S, van der Ende A, et al. Risk factors for sporadic listeriosis in the Netherlands, 2008 to 2013. *Euro Surveill*. 2015; 20 (31): 1–5.
21. Centers for Disease Control and Prevention: Listeria (Listeriosis) [internet]. CDC; c2017 [citirano 2017 Jun 10]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/>
22. Republika Slovenija, Statistični urad RS [internet]. c2017 [citirano 2017 Jun 10]. Dosegljivo na: <http://pxweb.stat.si/>
23. Uprava RS za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin. Ministrstvo za kmetijstvo in okolje. Listerioza. Letno poročilo o zoonozah in povzročiteljih zoonoz, 2014. 2015; 45–51.
24. Uprava RS za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin. Listerioza. Ministrstvo za kmetijstvo in okolje. Letno poročilo o zoonozah in povzročiteljih zoonoz, 2015. 2016; 73–84.
25. Orsi RH, den Bakker HC, Wiedmann M. *Listeria monocytogenes* lineages: genomics, evolution, ecology, and phenotypic characteristics. *Int J Med Microbiol*. 2011; 301 (2): 79–96.

26. Félix B, Niskanen T, Vingadassalon N, et al. Pulsed-field gel electrophoresis proficiency testing trials: toward European harmonization of the typing of food and clinical strains of *Listeria monocytogenes*. *Foodborne Pathog Dis.* 2013; 10 (10): 873–81.
27. Chen Y, Luo Y, Curry P, et al. Assessing the genome level diversity of *Listeria monocytogenes* from contaminated ice cream and environmental samples linked to a listeriosis outbreak in the United States. *PLoS One.* 2017; 12 (2): 1–19.

Tanja Stojoska - Shurbanovska^{1*}, Ingrid Berce^{2*}, Martina Kavčič^{3*}, Mitja Rak^{4*}, Danica Gobo Koprivec⁵, Alen Bužan⁶

Askarioza pri starostniku – klinični primer

Older Lady Diagnosed with Ascariosis – A Clinical Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: askarioza, starostniki, migracije

Ascaris lumbricoides je največja glista iz skupine nematod. Pri človeku povzroča črevesne težave, dihalne simptome in podhranjenost pri otrocih iz endemičnih območij. Vendar pa je človeška askarioza pri večini infestiranih oseb asimptomatska ali pa povezana z nejasnimi trebušnimi simptomi. Bolezen se prenaša po fekalno-oralni poti, z zaužitjem vode ali hrane, ki je onesnažena z zemljo, v kateri so jajčeca *A. lumbricoides* z infektivno ličinko druge stopnje. Askarioza ima velik javnozdravstveni pomen zaradi velikega števila okuženih ljudi na svetu, ki trpijo zaradi njenih posledic. V prispevku prikazujemo primer migracije navadne človeške gliste v ustno votlino pri gospe, stari 91 let. Prikazujemo tudi podatke o številu pozitivnih vzorcev, pregledanih na *A. lumbricoides* na Oddelku za medicinsko mikrobiologijo Koper Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano v zadnjih desetih letih.

ABSTRACT

KEY WORDS: ascariosis, elderly, migration

Ascaris lumbricoides is the largest tapeworm in the group of nematodes. In humans, it causes intestinal problems, respiratory symptoms, and malnutrition in children from endemic areas. The infection with human ascaris is in most cases asymptomatic or it is associated with vague abdominal symptoms. The disease is typically transmitted through fecal-oral route, via water or food, contaminated with soil in which ascaric eggs are present with infectious second-stage larvae. Ascariosis represents a serious public health issue given large numbers of infected people who suffer from its consequences worldwide. In this case report, we present an example of migration of *A. lumbricoides* to the oral cavity of a 91 year old in the last 10 years at the Department of Medical Microbiology, the National Laboratory of Health, Environment and Food.

^{1*} Tanja Stojoska - Shurbanovska, dr. med., Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Verdijeva ulica 11, 6000 Koper; tanja.stojoska.surbanovska@nlzoh.si

^{2*} Ingrid Berce, dr. vet. med., Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Vipavska cesta 13, 5101 Nova Gorica; ingrid.berce@nlzoh.si

^{3*} Martina Kavčič, dr. med., Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Verdijeva ulica 11, 6000 Koper; martina.kavcic@nlzoh.si

^{4*} Mitja Rak, univ. dipl. biol., Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Verdijeva ulica 11, 6000 Koper; mitja.rak@nlzoh.si

⁵ Danica Gobo Koprivec, dr. med., Zdravstveni dom Koper, Dellavallejeva ulica 3, 6000 Koper; danica.gobo.koprivec@zd-koper.si

⁶ Alen Bužan, spec. med. biokem., Zdravstveni dom Koper, Dellavallejeva ulica 3, 6000 Koper; alen.buzan@zd-koper.si

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorja.

UVOD

Ascaris lumbricoides je največja človeška glista, ki parazitira samo v človeku in povzroča bolezen, ki jo imenujemo askarioza. Izmed vseh okužb z valjastimi črvi pri človeku se najpogosteje pojavlja prav *A. lumbricoides*. Podatki iz literature kažejo, da je z njo okužena četrтина svetovnega prebivalstva. Pogostejša je v deželah z neurejenimi higien-skimi razmerami, toplo in vlažno klimo ter v predelih, kjer uporabljajo kot gnojilo človeške iztrebke. Razširjena je po vsem svetu in je najpogostejša helmintna bolezen, posebej v področjih s tropsko in subtropsko klimo. Glavna endemična območja so vzhodna Azija, Afrika ter Srednja in Južna Amerika. Otroci so prizadeti pogosteje kot odrasli. V Sloveniji askarioza ni endemična bolezen.

Do okužbe z *A. lumbricoides* pride pri zaužitju vode ali hrane, ki je kontaminirana z njenimi jajčeci. Pri večini oseb okužba poteka asimptomatsko, v primeru simptomatike pa je le-ta večinoma blaga in vključuje nelagodje v trebuhu. Pri obsežnih okužbah lahko prihaja do različnih zapletov, kot je npr. obstrukcija črevesja. Potovanje ličink po tkivih poškoduje različne organe, npr. jetra in pljuča, povzroča eozinofilni pnevmonitis, urtikarijo in hepatomegalijo. Večina bolnikov ima črevesno obliko askarioze.

Mobilnost *A. lumbricoides* je razlog za različne zaplete. Odrasla glista lahko potuje po človeškem telesu, kadar nastopijo za glisto stresni pogoji, kot so: prebavne težave pri bolniku, vročina, anestezija in antihelmintno zdravljenje. Opisana so potovanja glist v različne organe, kot so žolčnik, žolčevod, trebušna slinavka, jajcevod, sapnica, požiralnik. Potovanje odrasle gliste je pogosto pri intubiranih bolnikih. Primer premika *A. lumbricoides* v ustno votlino je redek pojav, posebej pri bolnikih brez osnovne bolezni. V prispevku prikazujemo primer pojava *A. lumbricoides* v ustni votlini pri gospe, stari 91 let. Prikazujemo tudi statistične podatke o številu pozitivnih vzorcev, pre-

iskanih na Oddelku za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano v zadnjih desetih letih (1–3).

ŽIVLJENJSKI CIKLUS NAVADNE ČLOVEŠKE GLISTE

Človek se okuži z zaužitjem hrane, surove zelenjave ali vode, onesnažene z zemljo, v kateri so zreła jajčeca *A. lumbricoides*. Otroci se pogosto okužijo preko okuženih rok in igrač ali pa z uživanjem okužene zemlje. Okužba je možna tudi z živili, ki vsebujejo jajčeca *A. lumbricoides*, pri katerih nismo upoštevali osnovnih higienskih postopkov (npr. umivanje rok, toplotna obdelava, ustrezna priprava vode itn.), ter pri uporabi človeških iztrebkov za gnojenje. Odrasla glista živi v jejunumu kot fakultativno anaerobni organizem, z življenjsko dobo 6–18 mesecev. Ima črtasto valjasto telo z zašiljenima konicama in je belorožnate barve. Samica je dolga 20–35 cm in debela okoli 5 mm, samec je za četrtno krajši in ima premer približno 3 mm. Njegov zadnji del je ventralno zavrt in ima trn ali spikul. Samica dnevno izleže okoli 200.000 jajčec v tankem črevesju. Z iztrebki se iz telesa izločajo neoplojena in oplojena jajčeca z ličinko prve stopnje. Jajčece potrebuje 10–15 dni, da se v njem razvije ličinka druge stopnje in postane infektivno. Jajčeca *A. lumbricoides* so med najbolj odpornimi življenjskimi oblikami na zemlji, še posebej v vlažnih in toplih okoljih. Uspešno kljubujejo hladnemu vremenu, kemičnim čistilom in razkužilom ter lahko v zemlji ostanejo infektivna do deset let. Ko človek zaužije infektivno jajčece, se iz njega v tankem črevesju pod vplivom prebavnih sokov izleže ličinka. Ličinke prodrejo v črevo in preko krvnega obtoka zaidejo v jetra, od tam pa preko desnega prekata v pljuča. V pljučih ostanejo okoli 20 dni in se potem po sapnicah, sapniku in požiralniku vrnejo nazaj v tanko črevo. Tam se razvijejo v odrasle gliste. V dveh do treh mesecih po zaužitju jajčec je glista spolno zreła (1–3).

KLINIČNA SLIKA

A. lumbricoides povzroča dve glavni obliki patologije, ki sta lahko posledica imunske posredovanega odziva na migracijo ličink in pomanjkanje hranil in/ali ovire (fizična prisotnost odraslih glist v prebavnem traktu). V večini primerov je okužba asimptomatska. Potovanje ličinke skozi pljuča povzroča eozinofilni pnevmonitis, ki je imunske posredovana reakcija preobčutljivosti tipa 1. Po inkubacijski dobi, ki traja 4–16 dni, so pri bolniku prisotni naslednji simptomi: zvišana telesna temperatura, kašelj in dispneja, lahko pa tudi urtikarija ali drugi izpuščaji ter hepatomegalija. V diferencialni krvni sliki je lahko prisotna eozinofilija. Na RTG prsnega koša so vidni pljučni infiltrati. Serološka diagnostika je pri diagnostiki v pomoč, še posebej, če se izločanje jajčec v blato še ni začelo, vendar moramo biti previdni zaradi pogoste navzkrižne reaktivnosti z drugimi paraziti. Sindrom lahko traja do tri tedne, posledice pa lahko vodijo v smrt.

Okužbe z odraslo glisto so pogosto asimptomatske. Ob prisotnosti večjega števila glist okužbe pogosto vodijo v pojav akutne bolečine v trebuhu in ileus zaradi mehanske obstrukcije črevesa, kar je posebej izrazito pri otrocih. V endemskih državah je črevesna askarioza pogost vzrok za nastanek akutnega vnetja trebušne slinavke in žolčnika, malabsorpcije ter podhranjenosti in pomanjkanja mikrohranil, kar lahko privede do motenj v rasti in kognitivnih okvar (5).

DIAGNOSTIKA

Mikroskopski pregled jajčec v blatu je metoda izbora v diagnostiki črevesne askarioze. Blato koncentriramo in pripravate pregledamo pod mikroskopom. V blatu lahko istočasno najdemo oplojena in neoplojena jajčeca. Oplojena jajčeca so ovalna, rumeno-rjava z debelo ovojnico. Velika so $60 \times 40 \mu\text{m}$. Neoplojena jajčeca so ožja in daljša kakor oplojena, merijo okoli $90 \times 45 \mu\text{m}$. Ob sumu na prisotnost parazitov v blatu je priporoč-

ljiv pregled več vzorcev blata (od tri do šest), odvzetih vsak drugi dan (1, 2). Za kvantitativno oceno okužbe se lahko uporabijo različne metode, kot je Kato-Katz, ki jo je odobrila Svetovna zdravstvena organizacija in se uporablja za odkrivanje helmintne okužbe v endemičnih območjih. Med pljučno migracijsko fazo lahko ličinko najdemo v sputumu ali želodčnem aspiratu. Odrasle gliste najdemo v blatu, lahko tudi ustih ali nosu. Prepoznamo jih po njihovih makroskopskih značilnostih. Samica je dolga 20–35 cm in debela okoli 5 mm, samec je za četrtno krajši in premera približno 3 mm. Ima valjasto telo z zašiljenima konicama. Telo je črtasto in belorožnate barve. Identifikacija je razmeroma enostavna, saj noben človeški parazit ni tako velik kot *A. lumbricoides*. Odrasle gliste imajo značilno koničasto bočno belo črto vzdolž celotne dolžine telesa in tri ustnice na sprednjem koncu.

Serološke metode za določanje protiteles v serumu so lahko v pomoč v prvi fazi okužbe, ko jajčeca še niso prisotna v blatu. Molekularne metode, kot sta verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) v realnem času in multipleks PCR, ki istočasno določajo *A. lumbricoides*, *Trichuris trichiura* in *Necator americanus*, so zelo občutljive, vendar pa se trenutno v Sloveniji ne uporabljajo (2, 4). Diagnostika larvalne askarioze temelji na kliničnem pregledu, slikovni diagnostiki, serologiji, dokazu eozinofilije in pregledu sputuma na ličinke (larve) gliste, diagnostika odrasle gliste pa na kliničnem pregledu, eozinofiliji, dokazu jajčec v blatu in/ali identifikaciji odrasle gliste ter na seroloških in molekularnih metodah.

Pri migraciji gliste v različne dele telesa so nam lahko v pomoč različne slikovne diagnostične metode, kot so UZ, RTG, CT in MRI, s katerimi lahko odkrijemo vzrok bolezni. Endoskopska retrogradna holangio-pankreatografija (angl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) nam je v pomoč pri diagnostiki hepatobiliarne askarioze (5, 7).

ZDRAVLJENJE

Za zdravljenje črevesne askarioze uporabljamo benzimidazolove pripravke, ki imajo širok spekter delovanja na večino glist, hkrati pa se uporabljajo tudi za zdravljenje nekaterih okužb s praživalmi. Benzimidazoli so temelj zdravljenja simptomatskih in asimptomatskih okužb. Ker se slabo sistemsko absorbirajo, imajo nizko toksičnost za človeka in delujejo neposredno na gliste. Najpogosteje uporabljani zdravili iz te skupine sta mebendazol (Vermox) in albendazol (Zentel), ki sta sintetični zdravili in vsebujeta biciklično spojino benzena in imidazola. Odlikujeta se po nizki ceni, visoki učinkovitosti in enostavni uporabi. Albendazol 400 mg se predpisuje v enkratnem odmerku, mebendazol 100 mg pa po dve tableti dvakrat na dan. Stopnja redukcije parazita je 99–100 % pri zdravljenju z albendazolom in 95–98 % z mebendazolom.

Učinkovitost antihelmintičnega zdravljenja proti larvalnim stopnjam *A. lumbricoides* je nejasna. V tej fazi je verjetno mikroskopska diagnostika blata negativna. Ker je okužba v zgodnji fazi redko prepoznavna, je običajno zdravljenje zapozneno (1, 6, 7). V zgodnji fazi okužbe (larvalna migracija v pljuča) se lahko uvedejo α -agonisti, kot je salbutamol, uporaba steroidov za pljučne simptome pa je sporna.

Zdravljenje obstrukcije črevesja vključuje tudi intravensko hidracijo. Če konzervativni ukrepi niso učinkoviti, je potrebno operativno zdravljenje. Kolonoskopija in ezofagogastroduodenoskopija (EGD) sta lahko koristni pri odstranjevanju ovir, ki jih predstavljajo klobčiči glist.

Askariozna hepatobiliarna bolezen se običajno odziva na podobno konzervativno zdravljenje, vendar je včasih potrebna invazivna intervencija (npr. ERCP) (7, 8).

PRIKAZ PRIMERA

V prispevku prikazujemo primer potovanja odrasle gliste *A. lumbricoides* iz črevesja v ustno votlino pri 91-letni ženski. Gospa

eno leto ni imela apetita, občasno je čutila bolečine, ki jih je opisala kot zbadanje v zgornjem delu trebuha in okrog popka. Težko je požirala hrano, občasno je po hrani bruhala. Pekla jo je zgaga, zaradi česar ji je zdravnica predpisala zdravila za zmanjšanje izločanja želodčne kisline (zaviralce protonske črpalke). Ob jemanju teh zdravil se je zgaga še povečala, zato je zdravlila opustila. Trebuh je bil občasno napihnjen. Blato je sicer odvajala redno, ampak na štiri do pet dni. Drisko je opazila samo enkrat, trajala je tri dni.

Navajala je tudi suh, dražeč kašelj, občasno je imela gost bel izpljunek. Zelo moteč je bil občutek nelagodja v žrelu, ki ga je gospa opisala kot cmok v grlu. Povedala je, da je imela občutek, da ima nekaj v žrelu, kar je nekajkrat s prstom poskusila odstraniti, vendar neuspešno. Dvakrat je opazila tudi izpuščaj po trebuhu, ki je bil srbeč, a je hitro izginil. Pri osebni zdravnici se v tem času ni oglasila, ker je upala, da bodo simptomi izzveneli.

Pri kosilu je 21. marca 2017 začela kašljati. Draženje v žrelu je postalo še bolj moteče. Sililo jo je na bruhanje. S prstom je poskusila odstraniti motečo tvorbo iz globine ustne votline in otipala glisto. Opisala je, da je rabila nekaj časa, da je glisto izvlekla. Na svoje veliko presenečenje je v rokah zagledala rožnato glisto dolžine 35 cm. Prestrašena je poklicala svojo hčerko, ki je glisto prinesla v naš laboratorij. V pregled smo dobili tudi blato na jajčeca parazitov, ki je bil ob prvem pregledu negativen. Zaradi potrditve diagnoze askarioze smo preiskali še štiri mikroskopske preparate, dva pred koncentracijo in dva po njej, v katerih so bila vidna samo tri jajčeca navadne človeške gliste. Dokazali smo prisotnost jajčec in identificirali odraslo glisto *A. lumbricoides*. Bolnica je takoj začela zdravljenje z Vermoxom. Po dveh mesecih je bil opravljen kontrolni pregled vzorca blata, ki je bil negativen.

Po končanem zdravljenju se gospa počuti nekoliko bolje, cmok v grlu je izginil,

bolečine v trebuhu so občasno še prisotne, opiše jih kot nelagodje. Gospa pravi, da nima apetita in da je shujšala. Izogiba se hrani, ker ne verjame, da je bila to edina glista. Od ostalih bolezni ima sladkorno bolezen (že 30 let), povišan holesterol in krvni tlak.

ZAKLJUČEK

Askarioza pri nas velja za redko in v večini primerov asimptomatsko okužbo, vendar predvidevamo, da obstaja veliko primerov, ki niso pravočasno diagnosticirani ali odkriti. Najpogosteje se zgreši bolnike v prvi fazi okužbe, ki se odraža z neznačilni simptomi, kot so kašelj, izpuščaji ali neopredeljene bolečine v trebuhu. Da bi pripomogli k odkrivanju in diagnostiki okužb s helminti, moramo biti bolj pozorni na zgoraj navedene simptome in vedno pomisliti tudi na askariozo. Pri tem nam je v pomoč eozinofilija. Pojav odraslih parazitov v blatu ali telesnih odprtinah pri starejših ljudeh nas opozarja na zapoznelo diagnostiko askarioze, ki pa so bolniki najverjetneje pridobili v mladosti.

Kot je razvidno v prikazu kliničnega primera, jajčeca *A. lumbricoides* niso bila vidna pri prvem mikroskopskem pregledu blata, kljub temu da je bilo verjetno prisotno večje število glist. Jajčeca smo dokazali šele pri drugem pregledu blata, ki je bil opravljen le zaradi predhodno identificirane odrasle gliste. Brez tega podatka bi izdali izvid kot lažno negativen in najverjetneje nadaljnjih preiskav ne bi opravljali. Zato velja zlato pravilo, da so za dokaz jajčec in čist parazitov potrebne najmanj tri preiskave vzorcev blata, odvzetih v razmiku dveh dni, s čimer se občutljivost mikroskopske preiskave poveča na 95 %.

Laboratorijski podatki o številu pozitivnih vzorcev na *Ascaris lumbricoides*, diagnosticiranih v mikrobiološkem laboratoriju Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano Koper

Pri pregledu podatkov o opravljenih preiskavah na *A. lumbricoides* v obdobju od 1. januarja

Tabela 1. Število pozitivnih vzorcev na *Ascaris lumbricoides* 2007–2017 na Oddelku za medicinsko mikrobiologijo v Kopru.

Leto	Število preiskav na parazite	Število pozitivnih vzorcev	Letnica rojstva bolnika	Starost bolnika (leta)	Vrsta vzorca
2007	167	1	1952	55	blato
2008	202	0			
2009	132	0			
2010	205	0			
2011	200	0			
2012	155	2	1930, 1940	82, 72	glista
2013	194	0			
2014	160	0			
2015	204	1	1986	29	glista
2016	160	0			
2017 (do meseca junija)	102	3	1926, 1953, 1976	91, 64, 41	dvakrat blato, enkrat blato in glista

2007 do 30. junija 2017 smo našli sedem pozitivnih vzorcev. Tri v letu 2017, enega leta 2015, dva v letu 2012 in enega v letu 2007. Pri treh bolnikih so bila v vzorcih blata dokazana jajčeca, pri treh je bil identificiran odrasel parazit, pri enem bolniku pa

tako jajčeca kakor tudi odrasla glista. Večina bolnikov, pri katerih je bila vidna odrasla glista, je bila starejša od 65 let, in sicer rojenih v letih 1926, 1930 in 1940, le eden je bil mlajši, rojen leta 1986.

LITERATURA

1. Sheorey H, Biggs BA, Ryan N. Nematodes. In: Jorgensen HJ, Pfaller AM, Carroll CK, eds. *Manual of clinical microbiology*, 11th ed. Washington DC: ASM Press; 2015. p. 2448–53.
2. Logar J. *Ascaris lumbricoides*. In: Logar J, ed. *Parazitologija človeka*. Radovljica: Didakta; 2010. p. 136–9.
3. Zheng PP, Wang BY, Wang F, et al. Esophageal space-occupying lesion caused by *Ascaris lumbricoides*. *World J Gastroenterol* [internet]. 2012 [citirano 2017 Jun 28]; 18 (13): 1552–4. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319953/>
4. NIJZ: Podatkovni portal [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016 [citirano 2016 Dec 12]. Dosegljivo na: <https://podatki.nijz.si/>
5. Lamberton PHL, Jourdan PM. Human Ascariasis: Diagnostics update. *Curr Trop Med Rep*. 2015; 2 (4): 189–200.
6. Parasites – Ascariasis [internet]. Center for disease control and prevention [citirano 2017 Jul 1]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/parasites/ascariasis/index.html>
7. Medscape [internet]. New York: WebMD LLC; c1994–2017 [citirano 2017 Jul 3]. Dosegljivo na: <http://www.medscape.com/>
8. Leder K, Weller PE. Antiparasitic agents. In: Jorgensen HJ, Pfaller AM, Carroll CK, eds. *Manual of clinical microbiology*, 11th ed. Washington DC: ASM Press; 2015. p. 2529–36.

9. BANIČEVI DNEVI: OKUŽBE PRI STAROSTNIKI

- 5 Burden of Infectious Diseases in the Elderly – *Maja Sočan*
- 11 Immune Response Decline in the Elderly – *Alojz Ihan*
- 17 Age-Associated Changes in the Gut Microbiota – *Maja Rupnik, Sabina Horvat, Aleksander Mahnič*
- 23 Vaccination for a Healthier Old Age – *Breda Zakotnik, Marta Grgič Vitek*
- 31 Pneumococcal Vaccination in Adults and the Elderly – *Metka Paragi, Verica Mioč, Tamara Kastrin, Alenka Kraigher, Tjaša Žohar Čretnik, Slovenian Meningitis Study Group*
- 43 Treatment of Infections of Unknown Origin in Elderly Patients at the Department of Infectious Diseases and Febrile Conditions of the Celje General Hospital – *Aleksandra Krznar, Maja Drolc, Federico Potočnik, Mitja Lenart, Matej Breznar, Irena Milotič*
- 55 Antimicrobial Susceptibility of Common Bacterial Isolates in Adults over 64 Years of Age and Other Age Groups – *Mateja Pirš, Iztok Štrumbelj, Slavica Lorenčič - Robnik, Barbara Zdolšek, Helena Ribič, Martina Kavčič, Ingrid Berce, Tatjana Harlander, Jerneja Fišer*
- 67 Problems of Infections Control Strategies and Multiple Resistant Bacteria in the Eyes of a General Practitioner – *Marija Petek Šter, Marko Kolšek*
- 75 Are Residents of Long-Term Care Facilities an Important Source of Multidrug Resistant Bacteria Brought to Hospitals? Experiences from the University Medical Centre Ljubljana – *Tatjana Mrvič*
- 85 Etiologic Agents and Sources of Sepsis in the Elderly – *Manica Müller - Premru, Bojana Beovič, Veronika Križan - Hergouth*
- 93 Causes of Invasive Infections in the Elderly – *Andrej Rojnik, Daša Kavka, Tjaša Žohar Čretnik, Alenka Štorman, Barbara Zdolšek*
- 103 Pneumonia in the Elderly – *Jerneja Videčnik Zorman*
- 111 Urinary Tract Infection in the Elderly – *Mateja Logar, Veronika Križan - Hergouth*
- 121 Community Acquired Diarrhoea in Elderly – *Tadeja Kotar, Mateja Pirš, Tjaša Cerar Kišek, Andrej Steyer, Mateja Poljšak Prijatelj, Barbara Šoba Šparl, Miha Skvarč, Vesna Cvitkovič Špič, Tatjana Lejko Zupanc*
- 131 *Clostridium difficile*-Associated Infections in the Elderly – *Tatjana Lejko Zupanc, Mateja Pirš*
- 141 Outbreaks of Acute Gastroenteritis in Retirement Homes in Slovenia – *Irena Grmek Košnik, Monika Ribnikar, Kristina Orožen, Irena Krotec, Mateja Blaško Markič, Tatjana Frelj*
- 149 Microbiological Management of Chronic Wounds – *Maja Bombek Ihan, Vesna Breznik, Maja Rupnik*
- 157 Fever as an Indicator of Sepsis in Elderly Patients Hospitalised at the Department of Infectious Diseases and Febrile Conditions of the Celje General Hospital – *Irena Milotič, Mitja Lenart, Matej Breznar, Maja Drolc, Federico Potočnik, Aleksandra Krznar*
- 165 Human Immunodeficiency Virus and the Elderly – *Tomaž Vovko, Gabriele Turel, Manja Maver, Janez Tomažič*
- 173 Morbidity and Mortality in the Elderly due to Influenza A(H1N1)pdm and H3N2 subtypes in the 2015/16 and 2016/17 Influenza Seasons – *Božena Kotnik Kevorkijan, Petra Skok, Barbara Blažič, Darja Duh*
- 183 Infections and Antibiotic Use in Long-Term Care Facilities – *Bojana Beovič, Dora Stepan, Lea Ušaj, Marija Petek Šter*
- 189 Infections with Different Influenza Types and Subtypes in Distinct Age Groups – *Katarina Prosenč Trilar, Nataša Berginc, Maja Sočan*
- 197 Quality of Samples for Clinical Microbiology in the Elderly and Possibilities for Improvement – *Helena Ribič, Urška Dermota*
- 207 Sapovirus Outbreak in Nursing Home in Maribor – *Darja Duh, Zoran Simonovič, Barbara Blažič, Nika Volmajer, Sanja Vuzem, Barbara Kovač Kovačič*
- 219 Invasive Listerial Infections – the Elderly as a Vulnerable Group – *Marija Trkov, Manica Müller - Premru, Vinko Božanič, Slavica Lorenčič Robnik, Iztok Štrumbelj, Tatjana Harlander, Martina Kavčič, Eva Grilc, Metka Paragi, Tjaša Žohar Čretnik*
- 229 Older Lady Diagnosed with Ascariasis – A Clinical Case Report – *Tanja Stojoska - Shurbanovska, Ingrid Berce, Martina Kavčič, Mitja Rak, Danica Gobo Koprivec, Alen Bužan*