Dokument przygotowany w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków we współpracy ze Stowarzyszeniem Epidemiologii Szpitalnej

# Zalecenia prowadzenia mikrobiologicznych badań przesiewowych u hospitalizowanych pacjentów

Ministerstwo Zdrowia

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków

SEP.EDU.PL
STOWARZYSZENIE EPIDEMIOLOGII SZPITALNEJ

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2016-2020”

# Zalecenia prowadzenia mikrobiologicznych badań przesiewowych u hospitalizowanych pacjentów

Ministerstwo Zdrowia

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków

SEP.EDU.PL
STOWARZYSZENIE EPIDEMIOLOGII SZPITALNEJ

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2016-2020”

**Copyright © 2017 by:**

**Opracowane przez:**

Dr n. med. Małgorzata Fleischer
Dr n. med. Tomasz Ozorowski
Mgr Katarzyna Pawlik
Dr hab. n. med. Anna Skoczyńska prof. nadzw. NIL
Lek. med. Grzegorz Dubiel
Dr n. przyr. Aleksandra Mączyńska
Dr n. med. Dorota Żabicka
Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz

**Warszawa 2017**

All rights reserved
Wszystkie prawa zastrzeżone

**Uwaga!**
Autorzy zastrzegają sobie prawo do modyfikacji dokumentu bez uprzedniego powiadomienia.
Najbardziej aktualna wersja publikacji znajduje się na stronie www.antybiotyki.edu.pl

Wydanie pierwsze

**Wydawca:**
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu polityki zdrowotnej pn.:”Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2016-2020”.

Opracowanie redakcyjne:
Mgr Anna Olczak-Pieńkowska

Projekt okładki:
Magdalena Borek

ISBN 978-83-938000-8-7

Dokument przygotowany w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków we współpracy ze Stowarzyszeniem Epidemiologii Szpitalnej

# Zalecenia prowadzenia mikrobiologicznych badań przesiewowych u hospitalizowanych pacjentów


**Zespół autorów**

**Dr n. med. Małgorzata Fleischer**
Katedra Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

**Dr n. med. Tomasz Ozorowski**
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu

**Mgr Katarzyna Pawlik**
Szpital Bielański im. Ks. Jerzego Popiełuszki w Warszawie

**Dr hab. n. med. Anna Skoczyńska prof. nadzw. NIL**
Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków, Warszawa

**Lek. med. Grzegorz Dubiel**
Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej

**Dr n. przyr. Aleksandra Mączyńska**
Szpital Uniwersytecki w Galway, Irlandia

**Dr n. med. Dorota Żabicka**
Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków, Warszawa

**Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz**
Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków, Warszawa
Konsultant Krajowy w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej



Warszawa, 2017

Spis treści

1. WSTĘP ....4

2. BADANIA PRZESIEWOWE: PODSUMOWANIE ZALECEŃ ....5

3. BADANIA PRZESIEWOWE: CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA ....8

3.1. Badania przesiewowe wykonywane w celu ograniczania rozprzestrzeniania MDRO ....8

3.1.1. Zalecenia towarzystw naukowych dotyczące prowadzenia badań przesiewowych ....8

3.1.2. Badania przesiewowe w sytuacji nie stwierdzania epidemicznych zachorowań (bez ogniska epidemicznego) ....10

3.1.3. Badania przesiewowe w sytuacji wystąpienia ogniska epidemicznego ....13

3.1.4. Dobór materiałów do badań przesiewowych ....14

3.2. Znaczenie badań przesiewowych w terapii empirycznej zakażeń u pacjentów oddziału intensywnej terapii ....15

3.2.1. Wytyczne towarzystw naukowych ....15

3.2.2. Wyniki badań dotyczących przydatności badań przesiewowych do celów terapeutycznych ....15

3.3. Badania przesiewowe pacjentów przed planowymi zabiegami operacyjnymi ....18

3.3.1. Wytyczne towarzystw naukowych ....18

3.3.2. Korzyści wynikające z badań przesiewowych ....18

3.3.3. Strategie postępowania ....20

3.4. Prowadzenie badań przesiewowych w kierunku określonych drobnoustrojów. ....21

# 1. WSTĘP

Badania przesiewowe (BP) wykonywane są w szpitalu w celu:

- identyfikacji pacjentów skolonizowanych niebezpiecznymi drobnoustrojami
- wdrożenia dodatkowych metod zapobiegających przeniesieniu tych drobnoustrojów na innych chorych
- wdrożenia dodatkowych metod profilaktyki zakażeń związanych z wykonywaniem wybranych procedur chirurgicznych [1,2].

Badania przesiewowe są najczęściej ukierunkowane na wykrycie drobnoustrojów wielolekoopornych (ang. MDRO - Multi Drug Resistant Organisms):

- MRSA - ang. Methicillin–Resistant *Staphylococcus aureus*; metycylino-oporny gronkowiec złocisty;
- VRE - ang. Vancomycin–Resistant *Enterococcus*; enterokok oporny na wankomycynę;
- CPE - ang. Carbapenemase Producing *Enterobacteriaceae*; pałeczki *Enterobacteriaceae* wytwarzające karbapenemazy;
- Pałeczki Gram-ujemne ESBL(+): pałeczki wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym, ang. Extended Spectrum beta-lactamases;
- Wielolekooporne szczepy *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii.*

Badania przesiewowe mogą być wykonywane w następujących wskazaniach:

1. Badania wykonywane w celu ograniczania rozprzestrzeniania MDRO.
   - Przy przyjęciu do szpitala w celu identyfikacji wybranych drobnoustrojów: badania mogą być wykonywane u chorych przyjmowanych do niektórych oddziałów, lub u pacjentów z czynnikami ryzyka kolonizacji szczepami MDRO;
   - Badania wykonywane w trakcie hospitalizacji w przypadku wystąpienia ogniska epidemicznego .
2. Badania wykonywane na oddziałach intensywnej terapii w celu ukierunkowania leczenia empirycznego zakażeń.
3. Badania wykonywane w kierunku nosicielstwa *Staphylococcus aureus* w celu eradykacji drobnoustroju i zmniejszenia ryzyka powikłań infekcyjnych w wybranych procedurach chirurgicznych.

# 2. BADANIA PRZESIEWOWE: PODSUMOWANIE ZALECEŃ

Wagę poszczególnych zaleceń określa ich jakość i siła, opracowane zgodnie z metodologią GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, www.gradepro.org).

| **JAKOŚĆ ZALECEŃ** | |
|---|---|
| Wysoka | Zespół ekspertów opracowujących zalecenia jest bardzo pewny, że prawdziwy efekt jest bliski efektowi określonemu w zaleceniach. |
| Umiarkowana | Zespół ekspertów jest umiarkowanie pewny ustalonego efektu. Prawdopodobnie prawdziwy efekt jest bliski ustalonemu efektowi, ale istnieje prawdopodobieństwo, że dalsze badania wykażą inaczej |
| Niska | Zespół ekspertów ma ograniczone zaufanie do ustalonego efektu. Prawdziwy efekt może być znacząco różny od efektu ustalonego |
| Bardzo niska | Zespół ekspertów ma bardzo ograniczone zaufanie do ustalonego efektu. Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie odmienny od efektu ustalonego |
| **SIŁA ZALECEŃ** | |
| Silna | Zespół ekspertów jest pewien, że korzyści z wdrożonego zalecenia przeważają nad ryzykiem |
| Słaba | Zespół ekspertów opracowujących zalecenie nie jest pewien przewagi korzyści danego zalecenia nad potencjalnym ryzykiem |

| | ZALECENIE | JAKOŚĆ ZALECEŃ | SIŁA ZALECEŃ |
|---|---|---|---|
| **A.** | **Badania przesiewowe wykonywane w celu ograniczenia rozprzestrzeniania MDRO** | | |
| | Wdrożenie badań przesiewowych powinno stanowić jeden z elementów skoordynowanej strategii zapobiegania rozprzestrzenianiu się MDRO. | Umiarkowana | Silna |
| | Nie należy prowadzić badań przesiewowych u wszystkich pacjentów przyjmowanych do szpitala. | Umiarkowana | Silna |
| | Szpital powinien określać wskazania do badań przesiewowych na podstawie bieżącej oceny sytuacji epidemiologicznej. Ocena sytuacji epidemiologicznej dotyczy w szczególności częstości występowania zakażeń szpitalnych powodowanych przez wybrany drobnoustrój, analizy trendów ich występowania, obecności populacji pacjentów podatnych na zakażenia, analizy ryzyka przyjmowania do szpitala nosicieli wybranych MDRO. | Wysoka | Silna |
| | Wdrożenie badań przesiewowych w kierunku wybranych MDRO powinno zawierać określony sposób postępowania z pacjentem, u którego poszukiwany drobnoustrój zostanie stwierdzony. | Umiarkowana | Silna |
| | Zalecane jest prowadzenie badań przesiewowych w kierunku *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy u pacjentów, u których stwierdzane są czynniki ryzyka nosicielstwa tego drobnoustroju. Wskazania do prowadzenia badań przesiewowych opracowane są na podstawie aktualnych wytycznych Ministra Zdrowia, Państwowej Inspekcji Sanitarnej, Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków oraz oceny lokalnej sytuacji epidemiologicznej. | Umiarkowana | Silna |
| | Zalecane jest prowadzenie badań przesiewowych w przypadku epidemicznego rozprzestrzeniania się drobnoustroju, którego rezerwuarem może być pacjent - nosiciel, zalecane BP w szczególności w kierunku szczepów *Klebsiella pneumoniae* ESBL-dodatnich, CPE, VRE, MRSA. | Wysoka | Silna |
| | Można rozważyć prowadzenie badań przesiewowych u pacjentów z czynnikami ryzyka nosicielstwa VRE i MRSA przy przyjęciu do wybranych oddziałów, w których stwierdzane jest częste występowanie zakażeń powodowanych przez te drobnoustroje. | Niska | Słaba |

| | ZALECENIE | JAKOŚĆ ZALECEŃ | SIŁA ZALECEŃ |
|---|---|---|---|
| | Można rozważyć badania u pacjentów z czynnikami ryzyka nosicielstwa *Klebsiella pneumoniae* ESBL-dodatnich stwierdzanych przy przyjęciu na oddział o częstym występowaniu zakażeń o tej etiologii, dotyczy to w szczególności oddziałów intensywnej terapii. | Niska | Słaba |
| | Nie jest zalecane wykonywanie badań w kierunku nosicielstwa u personelu medycznego, z wyjątkiem rozpoznania ogniska epidemicznego o etiologii *Staphylococcus aureus* lub *Streptococcus pyogenes*, jeżeli takie postępowanie uzasadnia przeprowadzone dochodzenie epidemiologiczne | Słaba | Silne |
| | W przypadku pobrania materiału do badania przesiewowego na skierowaniu należy wyraźnie zaznaczyć, czy jest to badanie przesiewowe wykonywane przy przyjęciu czy w trakcie hospitalizacji oraz określić jakie drobnoustroje i jakie mechanizmy oporności mają być poszukiwane | brak kategoryzacji | |
| | Laboratorium mikrobiologiczne powinno:<br>▪ na wyniku umieścić adnotację, że jest to badanie przesiewowe;<br>▪ prowadzić oddzielnie analizę retrospektywną badań przesiewowych wykonywanych przy przyjęciu i w trakcie hospitalizacji<br>▪ w przygotowaniu tzw. zbiorczych antybiogramów wyłączyć szczepy izolowane z badań przesiewowych | brak kategoryzacji | |
| | Należy okresowo poddawać analizie wyniki prowadzenia badań przesiewowych i oceniać ich efekt rozumiany jako wpływ na ograniczanie rozprzestrzeniania MDRO | Słaba | Silne |
| **B.** | **Prowadzenie badań przesiewowych w trakcie hospitalizacji pacjentów oddziałów intensywnej terapii w celu ukierunkowania leczenia empirycznego** | | |
| | Nie jest zalecane rutynowe prowadzenie badań przesiewowych w celu ułatwienia wyboru terapii empirycznej pacjentów, u których mogłoby wystąpić zakażenie | Niska | Słaba |
| | Prowadzenie badań przesiewowych w celu ułatwienia wyboru terapii empirycznej można rozważyć u pacjentów oddziałów intensywnej terapii w sytuacji:<br>▪ wysokiej zapadalności na zapalenie płuc związane z intubacją o etiologii wielolekoopornych bakterii, w tym *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*;<br>▪ jeżeli wrażliwość szczepów izolowanych z dróg oddechowych wynosi <80% dla antybiotyków stosowanych w terapii empirycznej zapaleń płuc związanych z intubacją;<br>▪ w powyższych sytuacjach prowadzenie badań przesiewowych powinno być oparte na badaniach aspiratów tchawiczych pobieranych dwa razy w tygodniu, przy czym należy brać pod uwagę wynik badania wykonanego nie wcześniej niż 72 godz. przed rozpoznaniem lub podejrzeniem zapalenia płuc związanego z intubacją. | Niska<br>Niska<br>Wysoka | Słaba<br>Słaba<br>Silna |
| **C.** | **Badania przesiewowe u pacjentów przed planowymi zabiegami operacyjnymi** | | |
| | Zalecane jest wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nosicielstwa *Staphylococcus aureus* i eradykacja nosicielstwa przed zabiegami kardiochirurgicznymi, zabiegami implantacji protez stawowych oraz zabiegami na kręgosłupie. | Wysoka | Silna |
| | Badania na nosicielstwo *Staphylococcus aureus* należy wykonywać również przed innymi zabiegami związanymi z wszczepieniem ciała obcego w ośrodkach, w których zapadalność na zakażenia miejsca operowanego wywołane przez gronkowca złocistego jest wyższa niż oczekiwana na podstawie piśmiennictwa. Dotyczy to w szczególności zabiegów z zakresu neurochirurgii i chirurgii naczyniowe.j | Niska | Silna |
| | Nie jest zalecane wykonywanie badań mikrobiologicznych oceniających skuteczność eradykacji *Staphylococcus aureus* przed zabiegami operacyjnymi. Najlepiej zakończyć eradykację w ciągu 1-3 dni przed zabiegiem operacyjnym. | Brak kategoryzacji | |

# 3. BADANIA PRZESIEWOWE: CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA

## 3.1. Badania przesiewowe wykonywane w celu ograniczania rozprzestrzeniania MDRO

Analiza dotycząca porównania badań diagnostycznych i przesiewowych w identyfikacji pacjentów zakażonych lub skolonizowanych MDRO wykazała, że w badaniach diagnostycznych niewykrywanych jest do 90% pacjentów z VRE i w przedziale 30-90% pacjentów z MRSA [3,4,5,6]. Wskaźnik niewykrytych w materiałach klinicznych nosicieli *E. coli* ESBL (+) i *Klebsiella* ESBL (+) oceniono na 69% [7], wieloopornych *P. aeruginosa na* 55% [8], a opornych na karbapenemy *K. pneumoniae* na 37% [9].

### 3.1.1. Zalecenia towarzystw naukowych dotyczące prowadzenia badań przesiewowych

A. Zalecenia Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) i Association of Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC) z 2007 roku, dotyczą prowadzenia BP w kierunku VRE i MRSA [2,10]:

- Prowadzenie BP u pacjentów wysokiego ryzyka oraz w czasie trwania ognisk epidemicznych jest uzasadnione klinicznie, a także ekonomicznie.
- Brak jest wystarczających dowodów na zasadność prowadzenia BP u wszystkich hospitalizowanych pacjentów.
- Decyzje o prowadzeniu BP powinny wynikać z analizy lokalnej sytuacji epidemiologicznej i stanowić jeden z elementów strategii ograniczania rozprzestrzeniania się lekooporności.
- Wykonywanie BP przy przyjęciu do oddziału jest zalecane u pacjentów wysokiego ryzyka nosicielstwa VRE i MRSA (wcześniejsza hospitalizacja na oddziale z endemicznym lub epidemicznym występowaniem tych szczepów; długotrwała antybiotykoterapia, w tym wankomycyną lub beta-laktamami).
- Prowadzenie BP w regularnych odstępach czasowych jest zalecane w ośrodkach /oddziałach o wysokim wskaźniku zakażeń o etiologii MRSA i VRE.
- Intensywność prowadzenia BP w trakcie hospitalizacji jest zależna od częstości występowania MRSA i VRE oraz od czynników ryzyka wystąpienia kolonizacji (wzrost zużycia antybiotyków, ograniczenia w zastosowaniu zasad izolacji kontaktowej).

B. Zalecenia Centers for Disease Control and Prevention z 2006 roku [11]

- Należy opracować i wdrożyć protokół prowadzenia BP w kierunku określonych wielolekoopornych bakterii (MDRO) u pacjentów wysokiego ryzyka, definiowanych jako:

– pacjenci oddziałów intensywnej terapii, oparzeniowych, przeszczepiania szpiku kostnego i onkologicznych;
– pacjenci przenoszeni z oddziałów o częstym występowaniu MDRO;
– pacjenci leżący na tej samej sali z pacjentem, u którego identyfikowano MDRO;
– pacjenci, u których wcześniej identyfikowano MDRO.

- Zalecane jest prowadzenie BP przy przyjęciu pacjenta z oddziału wysokiego ryzyka np. oddziału intensywnej terapii oraz w zależności od potrzeby u chorych w trakcie hospitalizacji, w regularnych odstępach czasowych w celu oceny transmisji MDRO.
- Zalecane jest prowadzenie BP w celu oceny efektywności wdrożonych metod zapobiegania transmisji MDRO.
- BP u personelu medycznego może być wykonywane jeżeli istnieje związek epidemiologiczny wskazujący na personel jako źródło MDRO.

C. Zalecenia brytyjskie z 2016 dotyczące prowadzenia BP w kierunku pałeczek Gram-ujemnych [12]

- Badania przesiewowe wymazów z odbytu i ran powinny być wykonywane u pacjentów z czynnikami ryzyka nosicielstwa CPE - silne zalecenie.
- Badania przesiewowe wymazów z odbytu i ran powinny być wykonywane w kierunku CPE u pacjentów wcześniej leczonych w ośrodkach o znanym endemicznym występowaniu tych drobnoustrojów – silne zalecenie.
- W przypadku stwierdzenia wtórnego przypadku CPE należy wdrożyć badania przesiewowe w danym oddziale u wszystkich pacjentów wykonując je raz w tygodniu oraz w dniu wypisu do czasu, aż przez okres 7 dni nie zostanie stwierdzony kolejny przypadek – silne zalecenie.
- Badania przesiewowe w kierunku szczepów *Acinetobacter baumannii* opornych na karbapenemy i wielolekoopornych szczepów *Pseudomonas aeruginosa* powinny być wykonywane w trakcie ognisk epidemicznych - silne zalecenie.
- Badania przesiewowe należy wykonywać u pacjentów, u których wcześniej stwierdzono wielolekooporne Gram- ujemne pałeczki – zalecenie opcjonalne.
- Aktywne badania przesiewowe zamiast biernego monitorowania należy wdrożyć w oddziałach wysokiego ryzyka – zalecenie opcjonalne.
- Kryterium wysokiego ryzyka nosicielstwa pałeczek Gram-ujemnych opornych na karbapenemy to wcześniejsza hospitalizacja w oddziale intensywnej terapii lub zakładzie opieki długoterminowej – zalecenie opcjonalne.

D. Zalecenia kanadyjskie z 2015 roku [13]

- Nie jest zalecane prowadzenie uniwersalnych badań przesiewowych u wszystkich pacjentów przyjmowanych do szpitala.
- Należy wdrożyć program ukierunkowanych badań przesiewowych w populacji pacjentów wysokiego ryzyka, przy przyjęciu oraz w trakcie hospitalizacji, w oparciu o lokalne dane epidemiologiczne.

E. Zalecenia ESCMID z 2014 roku, dotyczące bakterii Gram-ujemnych [14]

- Wdrożenie badań przesiewowych w przypadku epidemicznego rozprzestrzeniania Gram-ujemnych MDRO - silnie zalecane
- Brak zaleceń dla prowadzenia badań przesiewowych w przypadku sporadycznych zachorowań

### 3.1.2. Badania przesiewowe w sytuacji nie stwierdzania epidemicznych zachorowań (bez ogniska epidemicznego)

#### 3.1.2.1. Badania w kierunku MRSA

Badania przesiewowe prowadzone w celu ograniczenia zakażeń MRSA były przedmiotem badań dotyczących oddziałów intensywnej terapii:

- Ocenę przydatności BP w ograniczaniu zakażeń MRSA występujących u dorosłych pacjentów OIT analizowano w oparciu o badania opublikowane w latach 1955-2007, w tym 16 badań obserwacyjnych i cztery analizy ekonomiczne [15]. Tylko dwa badania przeprowadzono z włączeniem grupy kontrolnej. W sześciu brano pod uwagę zarówno kolonizację jak i zakażenie MRSA, w dziesięciu punktem odniesienia były wyłącznie przypadki zakażeń. We wszystkich 16 badaniach materiałem do oceny kolonizacji były wymazy z nosa, w 8 badaniach pobierano także wymazy z gardła, pachwin, odbytu i otwartych ran. Wszyscy skolonizowani pacjenci byli izolowani. Stwierdzono, że prowadzenie BP w kierunku identyfikacji MRSA i izolacja pacjentów może zmniejszać zapadalność na zakażenia MRSA na OIT, jednak niejednorodna metodologia badań nie pozwala na formułowanie ostatecznych zaleceń.
- W badaniu randomizowanym, kontrolowanym obejmującym 18 oddziałów intensywnej terapii stwierdzono, że na oddziałach, które prowadziły rutynowo BP przy przyjęciu oraz w trakcie hospitalizacji i wdrażały izolację pacjentów z MRSA, nie uzyskano ograniczenia transmisji MRSA. Prawdopodobnymi przyczynami braku efektu były: opóźnienie we wdrażaniu izolacji związane z oczekiwaniem na wynik BP oraz niewystarczające przestrzeganie zasad izolacji kontaktowej [16].

- W badaniu oceniającym skuteczność wdrażania pakietu działań opartego na wykonywaniu BP z przedsionka nosa przy przyjęciu i w trakcie hospitalizacji, izolacji kontaktowej pacjentów, u których stwierdzono MRSA oraz przestrzeganiu zasad higieny rąk wykazano, że w okresie trzech lat zapadalność na zakażenia MRSA na OIT spadła z 1,64 do 0,62 na 1000 osobodni [17].
- W wieloośrodkowym badaniu europejskim obejmującym 13 oddziałów intensywnej terapii wykazano, że na oddziałach, w których prowadzona jest efektywna higiena rąk i kąpiele z użyciem chlorheksydyny, prowadzenie badań przesiewowych i izolacja chorych z MRSA i VRE nie przynosi dodatkowych korzyści [18]. Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach [19,20,21].

Prowadzenie BP w kierunku MRSA u wszystkich pacjentów przyjmowanych do szpitala w większości badań jest uznane za niekorzystne w analizie ekonomicznej i nie wykazuje przewagi nad prowadzeniem badań przesiewowych jedynie u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka nosicielstwa MRSA [22-27]. W badaniach, w których wykazywano zmniejszanie zapadalności na zakażenia o etiologii MRSA, badania przesiewowe stanowiły element pakietu działań, w skład którego wchodziła: izolacja chorych, eradykacja nosicielstwa, zwiększenie efektywności higieny rąk [28,29].

BP w kierunku MRSA mogą być prowadzone wybiórczo z uwzględnieniem danych epidemiologicznych. Stwierdzono bardzo rzadkie występowanie MRSA u pacjentów bez czynników ryzyka (< 1%) [30]. W oparciu o opublikowane analizy zostały określone następujące czynniki ryzyka kolonizacji MRSA przy przyjęciu [31-34]:

– przyjęcie z placówki opieki długoterminowej lub innego szpitala;
– wcześniejsze zakażenie lub kolonizacja MRSA;
– hospitalizacja w ciągu ostatniego roku;
– leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Efektywność badań przesiewowych w kierunku MRSA poddana została analizie w dwóch publikacjach z następującymi wnioskami [35,36]:

- Niska siła dowodów wskazujących na zmniejszanie zapadalności na MRSA poprzez prowadzenie uniwersalnych badań przesiewowych u wszystkich przyjmowanych pacjentów; brak jest wystarczających dowodów na efektywność innych strategii prowadzenia badań przesiewowych w kierunku MRSA.
- Prowadzenie badań przesiewowych może być zalecane w sytuacjach zwiększonej zapadalności na zakażenia o etiologii MRSA, mimo wdrożenia innych działań zapobiegających przenoszeniu MDRO.
- Wdrażanie badań przesiewowych nie powinno być prowadzone jako jedyne działanie, ale jako element działań wielomodułowych.
- Aktualne badania nie wskazują na przewagę badań genetycznych w kierunku MRSA nad klasycznymi metodami diagnostycznymi. Badania genetyczne mogą być badaniem preferowanym w ośrodkach, które prowadzą wyprzedzającą izolację kontaktową (przed uzyskaniem wyniku) u pacjentów z czynnikami ryzyka nosicielstwa MRSA.

#### 3.1.2.2. Badania w kierunku VRE

Znaczenie prowadzenia BP jako metody zapobiegania rozprzestrzenianiu VRE:

- W badaniu randomizowanym, kontrolowanym obejmującym 18 oddziałów intensywnej terapii stwierdzono, że na oddziałach, które prowadziły BP przy przyjęciu oraz w trakcie hospitalizacji z wdrażaniem izolacji kontaktowej nie uzyskano ograniczenia transmisji VRE. Dodatnie wyniki BP w kierunku VRE były stwierdzane u 14-22% pacjentów. Prawdopodobnymi przyczynami braku efektu były: opóźnienia we wdrażaniu izolacji związane z oczekiwaniem na wynik BP oraz nieoptymalne przestrzeganie zasad izolacji kontaktowej [16].
- W badaniu dotyczącym BP w kierunku VRE wykonywanych przy przyjęciu pacjentów do oddziału intensywnej terapii pe-

diatrycznej stwierdzono 5% skolonizowanych pacjentów. Prowadzenie BP pozwoliło zwiększyć o 63% liczbę identyfikowanych pacjentów z VRE przy przyjęciu lub w trakcie hospitalizacji w porównaniu z grupą takich chorych identyfikowanych tylko na podstawie badań wykonywanych w ramach diagnostyki zakażeń [37].

- W badaniu jednoośrodkowym przeprowadzonym na oddziale hematologii wykazano, że w sytuacji wysokiego odsetka nosicielstwa powodowanego przez szczepy nieepidemiczne, badania przesiewowe i izolacja pacjentów nie powodują spadku zapadalności na bakteriemię VRE, w porównaniu do uniwersalnych zasad profilaktyki zakażeń [38].

W przeprowadzonej metaanalizie dotyczącej zapobiegania rozprzestrzenianiu VRE wykazano, że zwiększenie przestrzegania higieny rąk ma najbardziej istotne znaczenie, natomiast brak jest silnych dowodów uzasadniających prowadzenie badań przesiewowych i izolacji pacjentów [39].

Ze względu na znikomą liczbę badań oceniających skuteczność prowadzenia BP w kierunku VRE w podjęciu decyzji o wdrożeniu badań przesiewowych należy brać po uwagę następujące przesłanki:

- Wprowadzenie szczepu VRE na oddział wraz z przyjętym pacjentem i jego przeniesienie na innych pacjentów może prowadzić do powstania ogniska epidemicznego bardzo trudnego do opanowania, z ryzykiem przejścia w w stan sytuacji endemicznej [40,41].
- Nosicielstwo VRE jest stwierdzane przede wszystkim w przewodzie pokarmowym, z którego rzadko pobierany jest materiał w celu diagnostyki zakażenia. Wprowadzenie BP wielokrotnie zwiększa częstość identyfikacji pacjentów z VRE a pierwsze wyhodowanie VRE z materiału diagnostycznego może oznaczać kolonizację wielu pacjentów przebywających w oddziale [42].
- Kluczowe znaczenie w powstaniu problemu endemicznego występowania VRE na danym oddziale ma stałe przyjmowanie pacjentów skolonizowanych VRE [43,44].
- Częstość występowania VRE w danym regionie jest bardzo zróżnicowana [45].

Badania przesiewowe w kierunku VRE przy przyjęciu na oddział mogą być prowadzone wybiórczo u pacjentów z czynnikami ryzyka kolonizacji [46]. W badaniu prowadzonym w ośrodku amerykańskim zidentyfikowano główne czynniki ryzyka kolonizacji VRE u pacjentów przyjmowanych do szpitala [47]:

– zakażenie lub kolonizacja MRSA w ciągu ostatniego roku (OR=9,4);
– leczenie powtarzaną hemodializą (OR-5,8);
– przyjęcie z domu opieki lub z innego szpitala (OR= 4,6);
– ekspozycja na dwa lub więcej antybiotyków w ciągu ostatnich 30 dni (OR=4,3);
– hospitalizacja w ciągu ostatniego roku (OR=3,7);
– wiek > 60 lat (OR=2,9).

#### 3.1.2.3. Badania w kierunku pałeczek *Enterobacteriaceae* ESBL (+)

Doświadczenia z wykorzystaniem BP w kontroli zakażeń wielolekoopornymi pałeczkami Gram-ujemnymi są niejednoznaczne. Wykazano skuteczność 6-letniego wielokierunkowego programu kontroli zakażeń pałeczkami *Enterobacteriaceae* ESBL (+) [48], natomiast w innych doniesieniach kwestionowano zasadność BP [49,50]. Prowadzenie BP w kierunku *Enterobacteriaceae* ESBL (+) może być nieuzasadnione z powodu częstego występowania tych drobnoustrojów, zwłaszcza u pacjentów OIT oraz braku jednoznacznych dowodów na to, że izolacja pacjentów skolonizowanych lub zakażonych pałeczkami ESBL (+) w przypadkach nieepidemicznych zachorowań przynosi korzystne efekty [50-52].

Czynniki ryzyka nosicielstwa *Enterobacteriaceae* ESBL (+) to: wcześniejsza antybiotykoterapia, leczenie w szpitalu, obecność schorzeń towarzyszących oraz podróże do południowej Azji i do Afryki [53-55].

Większość analiz wskazuje na brak dowodów uzasadniających prowadzenie badań przesiewowych w kierunku *Enterobacteriaceae* ESBL (+) w sytuacjach sporadycznego występowania tych drobnoustrojów [14,56,57].

Analiza metod zapobiegania rozprzestrzenianiu pałeczek *Enterobacteriaceae* wytwarzających ESBL została przeprowadzona przez Europejskie Centrum Profilaktyki i Kontroli Chorób (ECDC) w 2013 r. [58]. Wykazano, że umiarkowanej jakości badania wskazują na skuteczność działań wielomodułowych opartych na: restrykcjach dotyczących stosowania antybiotyków, higienie rąk, izolacji kontaktowej, aktywnych badaniach przesiewowych w trakcie ognisk epidemicznych, kąpieli z zastosowaniem mydła antybakteryjnego, dedykowanego personelu medycznego.

#### 3.1.2.4. Badania w kierunku CPE

Ze względu na bardzo istotny problem epidemiologiczny, postępowanie w celu ograniczenia ryzyka rozprzestrzeniania CPE stało się przedmiotem zaleceń Amerykańskiego Centrum Kontroli Zakażeń (CDC), Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID) oraz Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków i Państwowej Inspekcji Sanitarnej [14, 64-66].

Rezerwuary (głównie przewód pokarmowy pacjenta) i drogi przenoszenia pałeczek CPE są takie, jak w przypadku pałeczek *Enterobacteriaceae* ESBL (+), jednak odróżnia je zdecydowanie bardziej istotna klinicznie oporność na prawie wszystkie antybiotyki, w tym karbapenemy [59-61]. Podobnie jak w przypadku szczepów ESBL (+), jedynie niewielki odsetek pacjentów skolonizowanych pałeczkami CPE jest wykrywany w badaniach mikrobiologicznych wykonywanych w ramach diagnostyki zakażenia [62,63].

Zalecenia opracowane w 2016 w ramach współpracy Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków, Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów oraz Państwowej Inspekcji Sanitarnej zalecają prowadzenie badań przesiewowych przy przyjęciu do szpitala pacjenta, u którego stwierdzane jest następujące ryzyko nosicielstwa CPE:

- hospitalizacja w ciągu ostatniego roku w szpitalach regionu zwiększonego występowania CPE;
- pobyt w ciągu ostatniego roku w placówkach opieki długoterminowej;
- wcześniejsze zakażenie/nosicielstwo NDM/KPC/OXA-48;
- kontakt z opieką medyczną w krajach o wysokiej zapadalności na zakażenia wywoływane przez CPE (Indie, Pakistan, północna Afryka, Grecja, Włochy).

#### 3.1.2.5. Badania w kierunku wielolekoopornych pałeczek *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*

Brak jest badań wskazujących na istotne znaczenie prowadzenia BP przy przyjęciu lub w trakcie hospitalizacji w zapobieganiu rozprzestrzeniania się wielolekoopornych *P. aeruginosa* i *A.baumannii*.

Bakterie te kolonizują głównie drogi oddechowe pacjentów wentylowanych mechanicznie, a jednocześnie są częstym czynnikiem etiologicznym VAP, stąd w wykrywaniu tych drobnoustrojów na oddziałach intensywnej terapii przewaga BP nad badaniami diagnostycznymi jest mniejsza niż w przypadku MRSA, VRE i szczepów ESBL (+).

### 3.1.3. Badania przesiewowe w sytuacji wystąpienia ogniska epidemicznego

Badania przesiewowe prowadzone w sytuacji wystąpienia ogniska epidemicznego mają na celu wykrycie pacjentów skolonizowanych szczepem epidemicznym, a powtarzane okresowo pozwalają ocenić ewentualne dalsze rozprzestrzenianie się szczepów na oddziale, przy czym dokładna ocena dróg transmisji szczepów jest możliwa tylko na podstawie analizy epidemiologicznej badań molekularnych [67]. Wyniki badań przesiewowych powinny być wykorzystywane do wprowadzenia adekwatnego do sytuacji postępowania przeciwepidemicznego [2, 11].

- Pozytywne znaczenie badań przesiewowych opisywano w ogniskach epidemicznych VRE [68-72] i MRSA [73-77]. Karchmer i wsp. wykazali, że cotygodniowe badania przesiewowe połączone z izolacją zakażonych lub skolonizowanych MRSA niemowląt pozwoliły wygasić ognisko epidemiczne zakażeń na neonatologicznym OIT, a koszt leczenia zakażeń krwi był 19-27 krotnie niższy niż na oddziale, w którym nie prowadzono badań przesiewowych [74]. Podobne wyniki uzyskał Muto

i wsp. w odniesieniu do zakażeń wywołanych przez szczepy VRE [71].

- Wykazano znaczenie BP w ograniczeniu ognisk epidemicznych wywołanych przez *Klebsiella pneumoniae* ESBL (+) [78,79]. W 31- łóżkowej klinice intensywnej terapii złożonej z czterech OIT mimo stosowania badań przesiewowych dwa razy w tygodniu i środków ostrożności zalecanych w profilaktyce zakażeń przenoszonych drogą kontaktową, wystąpiło ognisko zakażeń wywołanych przez *K. pneumoniae* ESBL (+) z jednym dominującym genotypem. Zwiększenie częstości BP do codziennego pobierania próbek, kohortacja pacjentów na 6-łóżkowym oddziale OIT z wydzieloną opieką pielęgniarską, zwiększenie częstości zabiegów dekontaminacji i ograniczenie stosowania szerokospektralnych antybiotyków pozwoliło uzyskać spadek zapadalności z 11,57 do 0,08 przypadków na 1000 pacjentodni [79].
- Wprowadzenie BP i izolacja kontaktowa pacjentów z dodatnim wynikiem posiewu pozwoliły ograniczyć występowanie zakażeń z udziałem karbapenemo-opornych *K. pneumoniae* [80,81]. Badania przesiewowe (wymazy z odbytu) prowadzone w 1600 łóżkowym szpitalu klinicznym w Izraelu, gdzie w ciągu roku wskaźnik występowania tych szczepów wzrósł blisko 6,5-krotnie, pozwoliły zidentyfikować 204/390 (52%) pacjentów skolonizowanych i/lub zakażonych tymi drobnoustrojami i objąć izolacją wszystkich zakażonych lub skolonizowanych [80].
- Badania przesiewowe wykonywane trzy razy w tygodniu na neurologicznym OIT, gdzie notowano występowanie karbapenemo-opornych *A. baumannii* oraz kohortacja zakażonych lub skolonizowanych chorych połączona z restrykcyjnym przestrzeganiem zasad izolacji kontaktowej umożliwiła wygaszenie ogniska zakażeń z udziałem tych drobnoustrojów [82].

W czasie występowania ogniska zakażeń szpitalnych BP u personelu zalecane są tylko w sytuacji prawdopodobnego udziału personelu w transmisji patogenów [83,84]. Badanie nosicielstwa personelu powinno zostać ograniczone do identyfikacji *S. aureus* i *S. pyogenes*. W przypadku stwierdzenia nosicielstwa *S. aureus* należy wykonać molekularne typowanie porównawcze ze szczepami izolowanymi od pacjentów.

### 3.1.4. Dobór materiałów do badań przesiewowych

Do BP należy pobierać takie materiały jak wymazy z uszkodzonej skóry i rozległych ran [11], a ponadto:

**W kierunku MRSA:**

- Wymazy z przedsionków nosa - pozwalają zidentyfikować większość nosicieli. Dodatkowo mogą być pobierane wymazy z gardła, aspiraty tchawicze, wymazy z odbytu lub okolicy odbytu [11, 85-90].
- Nosicielstwo w przewodzie pokarmowym może sięgać 9%, co stanowi około połowę odsetka nosicielstwa nosowego. Zazwyczaj nosiciele mają jednocześnie skolonizowane przedsionki nosa i odbyt, jednak u osób młodych w jednym na trzy przypadki nosicielstwo dotyczy tylko przewodu pokarmowego [91].

**W kierunku VRE:**

- Wymazy z odbytu z widocznym śladem kału lub próbka kału, [16, 38, 67]. W jednym badaniu wykazano, że wymazy z odbytu, w porównaniu z próbkami kału, pozwalają zidentyfikować do 60% nosicieli a czułość metody jest zależna od liczby CFU w kale [11,92].

**W kierunku wieloopornych pałeczek Gram-ujemnych**:

- Wymazy z odbytu, z wyraźnym śladem kału; dodatkowo: materiały pobrane z gardła, tchawicy, pachwiny i ran [11,30,93,94].
- W wykrywaniu nosicielstwa szczepów CPE spośród badań wymazów z jamy ustnej, odbytu i okolicy odbytu najwyższą czułość wykazały wymazy z odbytu (94%) [9,95].
- Aspiraty tchawicze, jeżeli prawdopodobna jest kolonizacja dróg oddechowych (*Acinetobacter* spp.) [96].

## 3.2. Znaczenie badań przesiewowych w terapii empirycznej zakażeń u pacjentów oddziału intensywnej terapii

Wykonywanie badań przesiewowych w określonych przedziałach czasowych u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii wynika z założenia, że bakterie stwierdzane w BP mogą być przyczyną zakażenia, którego objawy wystąpią w okresie późniejszym niż w dniu pobrania materiału do BP. Takie działanie ma w założeniu umożliwiać wybór skuteczniejszego antybiotyku w terapii empirycznej zakażenia.

**!!!**

**Należy podkreślić, że w przytaczanych poniżej wynikach badań antybiotyk był zlecany w sytuacji, gdy wystąpiły objawy zakażenia, a nie po otrzymaniu wyniku badania przesiewowego. Podawanie antybiotyków u pacjentów, u których stwierdzane są drobnoustroje, w tym MDRO, w miejscach niejałowych, jak drogi oddechowe, drogi moczowe, zmiany skórne, gdy nie występują objawy zakażenia stanowi istotną przyczynę nadużywania antybiotyków i znaczną presję na selekcję wieloopornych szczepów.**

### 3.2.1. Wytyczne towarzystw naukowych

Zalecenia IDSA i ATS z 2016 roku nie odnoszą się do wykonywania badań przesiewowych w celu wspomagania terapii empirycznej [97].

**!!!**

**Zalecenia wskazują na znaczenie retrospektywnej analizy najczęściej występujących mechanizmów oporności drobnoustrojów powodujących VAP i prowadzenia terapii empirycznej z uwzględnieniem wyników tej analizy. Należy podkreślić, że w analizie retrospektywnej uwzględniane są jedynie wyniki badań określających etiologię zakażenia, z odrzuceniem wyników badań przesiewowych. Zalecenia wskazują na potrzebę indywidualnej oceny każdego pacjenta, również na podstawie wyników wcześniej wykonanych badań mikrobiologicznych.**

### 3.2.2. Wyniki badań dotyczących przydatności badań przesiewowych do celów terapeutycznych

Poniżej przedstawiono wyniki badań dotyczących przydatności BP do celów terapeutycznych, w kolejności chronologicznej:

- Baba i wsp.: 228 pacjentów OIT z zakażeniem krwi wywołanym przez bakterie Gram-ujemne. Badania przesiewowe były prowadzone dwa razy w tygodniu (aspirat tchawiczy, wymaz z odbytu); te same drobnoustroje w badaniu przesiewowym i we krwi (ten sam gatunek i lekowrażliwość) zidentyfikowano jedynie w 65 przypadkach (30%). Wyższy odsetek zgodności (ok. 52%) stwierdzono między wcześniejszą kolonizacją i zakażeniem szczepami opornymi na antybiotyki stosowane rutynowo w leczeniu VAP. Wykazano wysoką negatywną wartość predykcyjną (90%) ujemnych badań przesiewowych w kierunku tych drobnoustrojów [98].
- Jung i wsp.: 113 przypadków VAP potwierdzonych wynikiem posiewu BAL. Porównano trzy grupy chorych: dwie wyodrębnione w oparciu o kryterium zgodności wyniku posiewu BAL i aspiratów tchawiczych (EA), jedną bez badania aspiratów tchawiczych. Aspiraty tchawicze pobierano raz w tygodniu. Właściwy wybór antybiotyku na podstawie wyniku badania EA dotyczył 85% przypadków VAP i był istotnie wyższy, niż w sytuacji wyboru antybiotyku w oparciu o rekomendacje American Thoracic Society - ATS (73%). W grupie, w której przed wystąpieniem VAP nie wykonano badania EA właściwy

dobór antybiotyku dotyczył tylko 61% przypadków. BP miały znaczenie głównie w zakażeniach z udziałem szczepów *P. aeruginosa* opornych na penicyliny przeciw-pseudomonasowe [99].

- Sanders i wsp.: badanie retrospektywne grupy 281 pacjentów z VAP. Analizowano BP (badanie ilościowe aspiratów tchawicznych) pobierane 1-3 dni przed rozpoznaniem VAP. Zgodność drobnoustrojów w zakresie gatunku i lekowrażliwości stwierdzono w 61% przypadków. W grupie badanej czynnikami etiologicznymi VAP bardzo rzadko były wielolekooporne szczepy *P. aeruginosa*, *A. baumannii* i MRSA. Według autorów BP nie powinno stanowić podstawy wyboru w terapii empirycznej antybiotyku o wąskim spektrum [100].
- Papadomichelakis i wsp.: 34 przypadki VAP i 104 zakażenia krwi. Oceniano zgodność wyników badań przesiewowych z etiologią VAP i zakażeń krwi powodowanych przez wielolekooporne drobnoustroje Gram-ujemne, głównie *A. baumannii*, *P. aeruginosa* oraz *Klebsiella* spp. ESBL (+). BP pobierano w formie aspiratu tchawiczego dwa razy w tygodniu i wymazu z odbytu raz w tygodniu. Wykazano wysoką zgodność wyników BP z etiologią VAP i mniejszą w przypadku zakażeń krwi. Stwierdzono wysoką negatywną wartość predykcyjną ujemnych wyników BP w kierunku wieloopornych pałeczek Gram-ujemnych [101].
- Depuydt i wsp.: dziesięcioletnie badanie retrospektywne 128 pacjentów OIT z bakteriemią związaną ze szpitalnym zapaleniem płuc. Materiał do BP (aspirat tchawiczy) pobierano 3 razy w tygodniu; w 61% przypadkach szczepy kolonizujące drogi oddechowe były przyczyną późniejszego zakażenia krwi. W grupie chorych, w której wykonano BP odsetek prawidłowej terapii był w pierwszych 24 godzinach istotnie wyższy (71% vs 45%), chociaż nie różnił się znacząco w okresie 48 godzin (91% vs 82%). Wyższa skuteczność antybiotykoterapii uwzgledniającej wyniki BP dotyczyła głównie zakażeń z udziałem MRSA oraz opornych szczepów *P. aeruginosa* i *A. baumannii*. Uwzględnienie wyników BP w terapii znacząco częściej prowadziło do zastosowania glikopeptydów i karbapanemów [102].
- Blot i wsp: badanie retrospektywne 157 przypadków zakażeń krwi z udziałem wielolekoopornych bakterii Gram-ujemnych. BP wykonywano pobierając 3 razy w tygodniu aspirat tchawiczy, wymaz z jamy ustnej, mocz i raz w tygodniu wymaz z odbytu. W BP u 117 (75%) pacjentów izolowano wielolekooporne drobnoustroje odpowiedzialne za zakażenie krwi [103].
- Michel i wsp.: prospektywne badanie obserwacyjne 299 pacjentów OIT podłączonych do respiratora co najmniej przez 48 godzin. BP (aspiraty tchawicze) pobierano 2 razy w tygodniu. U 83% chorych z VAP stwierdzono zgodność między czynnikiem etiologicznym ustalonym na podstawie badania BAL, a drobnoustrojem izolowanym z aspiratów tchawicznych. U 95% w oparciu o wyniki BP zastosowano właściwą antybiotykoterapię, co stanowiło znacząco wyższy odsetek niż gdyby wybór antybiotyku opierał się na wytycznych ATS (68%). W zakażeniach dominowały szczepy *P. aeruginosa* oporne na penicyliny przeciw-pseudomonasowe i pałeczki *Enterobacteriaceae* ESBL (+). Opieranie się na wynikach BP zdecydowanie częściej prowadziło do stosowania w terapii karbapanemów i aminoglikozydów [104].
- Hayon i wsp.: 125 przypadków VAP u 91 pacjentów. W 102 przypadkach wykonano wcześniejsze badania mikrobiologiczne materiałów pobranych z dróg oddechowych, łącznie 366 badań (średnio 3 na 1 przypadek VAP). Zgodność drobnoustroju stwierdzanego w BP z tym, który powodował VAP wynosiła średnio 56%, jeżeli materiał był pobrany <72 godz. i tylko 13% gdy >72 godz. przed wystąpieniem VAP. Stwierdzono większą zgodność z wynikami BP w przypadku, kiedy czynnikiem etiologicznym zakażenia był szczep MRSA, *P. aeruginosa* lub *A. baumannii.* Wykazano wysoką negatywną wartość predykcyjną BP (>80%) dla zakażenia tymi szczepami [105].
- Warren i wsp.: 177 pacjentów OIT, u których analizowano przydatność BP w antybiotykoterapii. Do BP pobierano dwa razy w tygodniu w okresie trzech miesięcy: wydzielinę oskrzelową, mocz, wymaz z rany i wymaz lub płyn z drenu (jeżeli obecne). Z powodu podejrzenia lub rozpoznania sepsy leczono 45% badanych. W ocenie prawdopodobnego czynnika etiologicznego zakażenia krwi stwierdzono znikomą przydatność badania moczu (rzadko urosepsa) i potencjalnie istotne znaczenie materiałów pobranych z dróg oddechowych (częsta lokalizacja pierwotnego ogniska zakażenia w płucach). W leczeniu pacjentów z sepsą 59% antybiotyków podano empirycznie, a 41% na podstawie badań przesiewowych i wrażliwości drobnoustrojów

izolowanych najczęściej dwa (57%) lub cztery (28%) dni wcześniej. Terapia empiryczna rzadko wymagała zmiany (10%), co według autorów wskazuje na brak wskazań do wykonywania badań przesiewowych w celu ustalenia antybiotykoterapii [106].

- Bouza i wsp.: 356 pacjentów, u których prowadzono badania przesiewowe pobierając raz w tygodniu materiał z dróg oddechowych (aspirat tchawiczy lub PBS); drobnoustrój odpowiedzialny za zakażenie izolowano w BP jedynie u 1 pacjenta na 28, u których rozpoznano VAP [107].
- Lopez-Ferraz i wsp.: 440 pacjentów, w tym 71 z VAP. Badanie aspiratu tchawiczego było wykonywane dwa razy w tygodniu. Zgodność etiologii VAP z wynikiem badania przesiewowego wyniosła 80%, jednak korzyści badań przesiewowych w wyborze terapii empirycznej były zauważalne jedynie w sytuacjach, w których stwierdzano MDRO [108].

W metaanalizie 14 badań i 791 przypadków VAP stwierdzono czułość 0,79 i swoistość 0,96 dla właściwej identyfikacji etiologii VAP gdy badania przesiewowe były wykonywane dwa razy w tygodniu. Najważniejszy wniosek z analizy dotyczył wysokiej negatywnej wartości predykcyjnej dla badań przesiewowych, w których nie stwierdzano MDR, co daje więcej opcji terapeutycznych, jeżeli w BP nie stwierdzano drobnoustrojów o wysokiej oporności [109].

## 3.3. Badania przesiewowe pacjentów przed planowymi zabiegami operacyjnymi

Wykazano, że nosicielstwo gronkowca złocistego w obrębie przedsionka nosa jest niezależnym czynnikiem ryzyka zakażenia miejsca operowanego (ZMO) u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym i ortopedycznym [110-114]. Brak jest danych wykazujących znaczenie nosicielstwa w zakażeniach stanowiących powikłania innych procedur chirurgicznych.

### 3.3.1. Wytyczne towarzystw naukowych

- Zalecenia ASHP i IDSA z 2013 roku [115]:

– Mupirocynę donosowo należy stosować u wszystkich pacjentów przed zabiegami kardiochirurgicznymi z udokumentowanym nosicielstwem *S. aureus* (silne zalecenie).

– Mupirocynę donosowo należy stosować u wszystkich pacjentów z udokumentowanym nosicielstwem *S. aureus*, u których planowana jest całkowita wymiana lub rekonstrukcja stawu biodrowego (silne zalecenie).

- Zalecenia SHEA z 2014 roku [116]: badania przesiewowe i eradykacja nosicielstwa *S. aureus* (MRSA i MSSA) zalecane przed procedurami wysokiego ryzyka, do których należą niektóre zabiegi ortopedyczne i kardiochirurgiczne. Brak jest standardowych protokołów eradykacji nosicielstwa, najczęściej opierają się one na zastosowaniu mupirocyny z lub bez wykonywania kąpieli z chlorheksydyną. Rutynowo dekolonizacja bez badania nosicielstwa nie jest zalecana.
- Wytyczne SIGN [117]: mupirocyna donosowo powinna zostać zastosowana u nosicieli *S. aureus*, u których wykonywane są zabiegi zagrażające wystąpieniem zakażenia gronkowcowego o ciężkim przebiegu.
- Zalecenia WHO z 2016 roku [139]: przedoperacyjne stosowanie 2% maści donosowej z mupirocyną, samo lub jako postępowanie połączone z myciem ciała roztworem chlorheksydyny, u pacjentów przed zabiegiem kardiochirurgicznym lub ortopedycznym, u których znany jest fakt nosicielstwa nosowego *S. aureus*. Zespół ekspertów sugeruje także dekolonizację 2% maścią donosową z mupirocyną, samą lub w połączeniu z myciem ciała roztworem chlorheksydyny, u pacjentów przed innymi rodzajami zabiegów operacyjnych, jeśli znany jest u nich fakt nosicielstwa nosowego *S. aureus.*

### 3.3.2. Korzyści wynikające z badań przesiewowych

Wykazano, że badania przesiewowe w połączeniu z eradykacją nosicielstwa i izolacją kontaktową prowadzą do redukcji ZMO z udziałem *S. aureus, w* tym MRSA [118].

Metaanalizy oceniające skuteczność eradykacji *Staphylococcus aureus* przed zabiegami:

- donosowe stosowane mupirocyny zmniejsza ryzyko zakażeń po zabiegach kardiochirurgicznych, ortopedycznych, neurochirurgicznych, nie zmniejsza ryzyka zakażenia miejsca operowanego w zabiegach chirurgii ogólnej [119],
- stosowanie mupirocyny u wszystkich pacjentów lub tylko u nosicieli *S. aureus* znacząco zmniejsza ryzyko zakażenia miejsca operowanego w zabiegach kardiochirurgicznych i ortopedycznych [120].

W badaniu przeprowadzonym w Bostonie, BP oparto na pobieraniu tydzień przed planowanym zabiegiem materiału z przedsionków nosa w celu identyfikacji nosicielstwa MRSA i MSSA z wykorzystaniem szybkiej metody opartej na technice PCR. Pacjenci, u których uzyskano wynik dodatni stosowali w domu 2% mupirocynę w maści do nosa, przez pięć dni dwa razy dziennie i byli codziennie kąpani z użyciem preparatów zawierających chlorheksydynę. Jeżeli po przeprowadzonej eradykacji badanie w kierunku MRSA było nadal pozytywne, pacjent w czasie pobytu szpitalnego był poddawany izolacji kontaktowej, a wszyscy operowani w tym czasie pacjenci otrzymywali w profilaktyce okołozabiegowej wankomycynę. Takim postępowaniem objęto blisko 96% z 7 338 pacjentów ortopedii uzyskując spadek wskaźnika ZMO z 0,45% do 0,19% [121].

W badaniu prowadzonym w dziewięciu stanach USA z udziałem 20 szpitali dostosowanie się na poziomie 83% do zaleceń (mupirocyna donosowo, kąpiele z użyciem chlorheksydyny, wankomycyna w profilaktyce okołozabiegowej) prowadziło

do znacznej redukcji ZMO u pacjentów oddziałów kardiochirurgii i ortopedii (zabiegi w obszarze stawu biodrowego i kolanowego) z 36 do 21 ZMO na 10 000 zabiegów [122].

Eradykacja z użyciem mupirocyny okazała się skuteczną metodą ograniczenia ZMO, zarówno w odniesieniu do szczepów MRSA jak i MSSA [123]. Analizując wyniki 19 badań prowadzonych na oddziałach ortopedycznych, w których pacjenci mieli wykonywane badania przesiewowe w kierunku *S. aureus,* a w przypadku wyników pozytywnych prowadzono eradykację nosicielstwa, wykazano, że przyjęte postępowanie prowadzi do znaczącej redukcji ZMO z udziałem *S. aureus* [124].

W badaniu prowadzonym w Szwajcarii, z udziałem 10 844 pacjentów na 12 oddziałach chirurgii o różnych specjalnościach, u 94% operowanych wykonano badania przesiewowe, jednak identyfikacja nosicieli z następującą po niej eradykacją nosicielstwa MRSA nie prowadziły do redukcji ZMO [125]. Prawdopodobną przyczyną braku pozytywnych wyników takiego postępowania była opóźniona izolacja kontaktowa pacjentów z MRSA oraz intensywny ruch międzyoddziałowy, w tym również migracja pacjentów wysokiego ryzyka kolonizacji MRSA bez badań przesiewowych.

W klinicznym badaniu z randomizacją, obejmującym 6 771 pacjentów szpitala uniwersyteckiego w Holandii, u wszystkich przyjmowanych pacjentów oceniano nosicielstwo MRSA w przedsionkach nosa z wykorzystaniem szybkich testów (PCR). Żaden z badanych pacjentów nie był nosicielem MRSA, natomiast u 18,8% stwierdzono obecność MSSA [126]. U nosicieli MSSA stosowano przez pięć dni mupirocynę donosowo i dodatkowo codzienne kąpiele z chlorheksydyną, natomiast osoby z ujemnym wynikiem posiewu otrzymywały placebo (maść do nosa i mydło bez aktywności przeciwbakteryjnej). W grupie, w której stosowano eradykację nosicielstwa zanotowano o blisko dwa dni krótszy średni czas pobytu pacjenta i niższy odsetek zakażeń miejsca operowanego (3,4% vs. 7,7%). Szczególnie istotną różnicę zaobserwowano w przypadku głębokich zakażeń (0,9% vs 4,4%), natomiast redukcja zakażeń powierzchniowych była mniej znacząca (1,6% vs 3,5%) [127].

Ocena przeżycia pacjentów po zabiegach czystych (kardiochirurgia, chirurgia naczyniowa, ortopedia) wykazała, że w okresie rocznym w grupie, w której stosowano eradykację nosicielstwa *S. aureus* śmiertelność była istotnie niższa (3% vs 7%) [128].

Analiza kosztów i korzyści wynikających z eradykacji nosicielstwa *S. aureus* wykazała, że koszty badań przesiewowych i eradykacji są w pełni rekompensowane obniżeniem wskaźnika zakażeń, co w konsekwencji w przypadku pacjentów kardiochirurgii i ortopedii pozwala oszczędzić odpowiednio 2841 € i 955 € przypadających średnio na jednego pacjenta [95]. Inne analizy ekonomiczne stanowią silny argument za wykonywaniem badań przesiewowych w celu eradykacji nosicielstwa *S. aureus u* pacjentów kardiochirurgii, chirurgii naczyniowej i transplantacyjnej [129,130,131].

### 3.3.3. Strategie postępowania

Courville i wsp. porównywali skuteczność trzech metod postępowania [132]:

(i) badania przesiewowe u pacjentów z grupy ryzyka z eradykacją nosicielstwa *S. aureus* u zidentyfikowanych nosicieli;

(ii) badania przesiewowe u wszystkich pacjentów z eradykacją nosicielstwa u osób z wynikiem dodatnim;

(iii) stosowanie metod eradykacji nosicielstwa u wszystkich pacjentów, bez prowadzenia badań przesiewowych.

Trzecia z metod okazała się najbardziej skuteczna w utrzymaniu niskiego wskaźnika występowania MRSA, niemniej istotnym problemem wiążącym się z taką strategią jest ryzyko narastania oporności na mupirocynę.

Vivoni i wsp. prowadząc badania w szpitalu klinicznym w Brazylii wykazali, że empiryczne stosowanie mupirocyny doprowadziło do oporności na ten antybiotyk u 65% szczepów MRSA; odsetek szczepów opornych obniżył się znacznie po wprowadzeniu restrykcji ograniczających stosowanie mupirocyny wyłącznie u zidentyfikowanych nosicieli MRSA [133].

W szpitalu uniwersyteckim w Genewie stosowano mupirocynę donosowo od 1994 roku. Badania wykazały, że wśród szczepów MRSA izolowanych z krwi odsetek szczepów opornych na mupirocynę wzrósł z 0% w 1999r. do 95% w 2005r. i obniżył się do 79% w 2008r. [134]. Poziom oporności korelował ze zużyciem mupirocyny, co stanowi istotny argument przema-

wiający przeciwko empirycznemu stosowaniu tego antybiotyku u wszystkich pacjentów, bez badań identyfikujących nosicieli, które pozwoliłyby na stosowanie mupirocyny wyłącznie w tej grupie pacjentów.

Deeny i wsp. w badaniu symulacyjnym opartym na rzeczywistych danych szpitalnych wykazali, że badania przesiewowe z eradykacją zidentyfikowanego nosicielstwa pozwalają na utrzymanie w populacji szczepów *S.aureus* wrażliwości na mupirocynę, w przeciwieństwie do metody opartej na empirycznym stosowaniu mupirocyny, która może skutkować opornością na ten antybiotyk u 50-75% szczepów [135].

Obecnie opisywana jest chromosomalna oporność niskiego stopnia na mupirocynę (ang. chromosomal low-level mupirocin resistance, LMupR) z wartością MIC w granicach od 8 do 64 (maks. 256) mg/ml oraz plazmidowa oporność wysokiego stopnia (ang. plasmid-borne high-level mupirocin resistance, HMupR) z wartością MIC ≥ 512 mg/ml [136]. W zależności od regionu, oporność wysokiego stopnia dotyczy od <1% (Francja) do 36% (Indie) szczepów, przy czym w niektórych krajach udział szczepów LMupR i HMupR ogółem sięga 53% ogólnej puli *S. aureus* [120]. W ośrodkach rutynowo stosujących mupirocynę notowane są przypadki oporności na ten antybiotyk, co może utrudniać skuteczną eradykację nosicielstwa *S. aureus* [137].

Eradykacja nosicielstwa z użyciem mupirocyny wymaga określenia dokładnych zasad jej stosowania. Według zaleceń należy ograniczyć stosowanie mupirocyny w zakażeniach skóry zachowując ją do eradykacji nosicielstwa nosowego *S. aureus.* Zastosowanie mupirocyny powinno być poprzedzone badaniem przesiewowym. Konieczne jest monitorowanie oporności na mupirocynę, zwłaszcza występowania szczepów HMupR [97]

W eradykacji nosicielstwa *S.aureus* do mycia ciała stosowana jest najczęściej chlorheksydyna. U pacjentów, u których stwierdzana jest reakcja uczuleniowa na chlorheksydynę można stosować roztwory na bazie oktenidyny [140]. Oktenidyna powinna być stosowana poprzez wcieranie w ciało, tak aby czas kontaktu ze skórą wynosił co najmniej 1 minutę.

### 3.4. Prowadzenie badań przesiewowych w kierunku określonych drobnoustrojów.

| DROBNOUSTRÓJ | ODDZIAŁY NIEZABIEGOWE | ODDZIAŁY ZABIEGOWE | PERSONEL |
|---|---|---|---|
| MSSA | W ognisku epidemicznym. | Przed planowymi zabiegami (kardiochirurgia, ortopedia, neurochirurgia). Eradykacja nosicielstwa. | W ognisku epidemicznym.<br>Badania molekularne pokrewieństwa szczepów. |
| MRSA | W ognisku epidemicznym | Przed planowymi zabiegami (kardiochirurgia, ortopedia, neurochirurgia). Eradykacja nosicielstwa. | W ognisku epidemicznym.<br>Badania molekularne pokrewieństwa szczepów. |
| VRE | W ognisku epidemicznym. Oddziały z wysokim ryzykiem zakażeń VRE (hematologia). | W ognisku epidemicznym. | Brak wskazań. |
| CPE | W ognisku epidemicznym.<br>Przy przyjęciu do szpitala pacjentów wysokiego ryzyka. | W ognisku epidemicznym.<br>Przy przyjęciu do szpitala pacjentów wysokiego ryzyka. | Brak wskazań. |
| Inne wielolekooporne pałeczki Gram- ujemne | W ognisku epidemicznym. | W ognisku epidemicznym. | Brak wskazań. |

Wyjaśnienie skrótów:

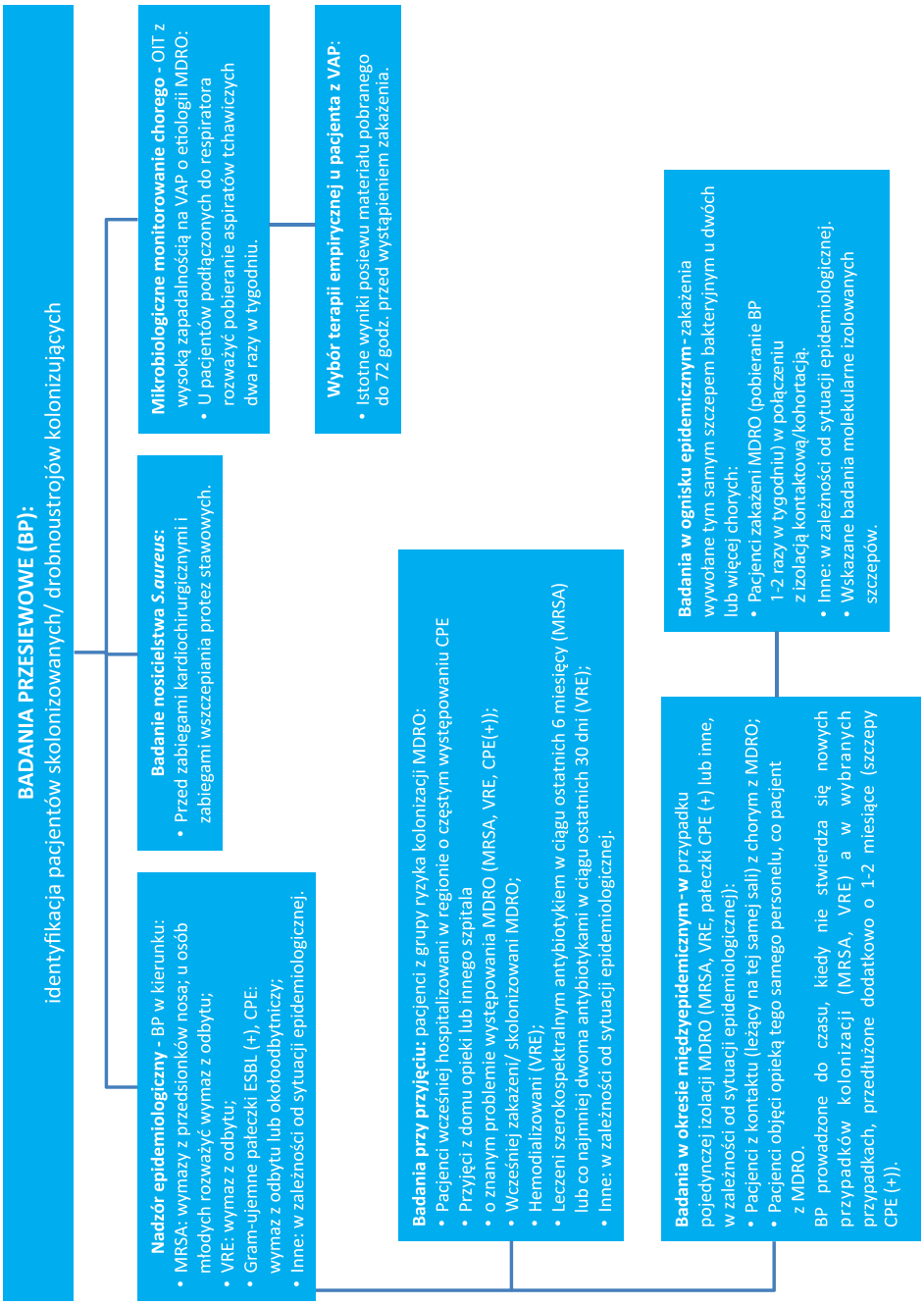
MSSA - gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę (ang. Methicillin–Suceptible *Staphylococcus aureus*);

MRSA - metycylino-oporny gronkowiec złocisty (ang. Methicillin–Resistant *Staphylococcus aureus*);

VRE - enterokok oporny na wankomycynę (ang. Vancomycin–Resistant *Enterococcus*);

CPE - pałeczki *Enterobacteriaceae* wytwarzające karbapenemazy (ang. Carbapenemase Producing *Enterobacteriaceae*);

Ryc. 1 Schemat badań przesiewowych.




Wyjaśnienie skrótów:

MRSA - metycylino-oporny gronkowiec złocisty (ang. Methicillin–Resistant *Staphylococcus aureus*);

VRE - enterokok oporny na wankomycynę (ang. Vancomycin–Resistant *Enterococcus*);

ESBL (+) - pałeczki Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. Extended Spectrum Beta-Lactamases);

CPE - pałeczki *Enterobacteriaceae* wytwarzające karbapenemazy (ang. Carbapenemase Producing *Enterobacteriaceae*);

MDRO - drobnoustroje wielolekooporne (ang. Multi Drug Resistant Organisms);

VAP - respiratorowe zapalenie płuc (ang. Ventilator Associated Pneumonia)

## Piśmiennictwo


1. Huskins WC. Interventions to prevent transmission of antimicrobial-resistant bacteria in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 2007;13:572-577.
2. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:362-386.
3. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Kallel H, et al. Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22: 687-692.
4. Ostrowsky BE, Venkataraman L, D'Agata EM, et al. Vancomycin-resistant enterococci in intensive care units: high frequency of stool carriage during a non-outbreak period. Arch Intern Med 1999; 159:1467-1472.
5. Salgado CD, Farr BM. What proportion of hospital patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are identified by clinical microbiological cultures? Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:116-21.
6. Warren DK, Nitin A, Hill C, et al. Occurrence of colonization or co-infection with vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25:99-104.
7. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, et al. Co-carriage rates of vancomycin-resistant *Enterococcus* and extended-spectrum beta-lactamase–producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25:105-108.
8. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, et al. Endemicity, molecular diversity, and colonization routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. Intensive Care Med 2001; 27:1263-1268.
9. Calfee D, Jenkins SG. Use of active surveillance cultures to detect asymptomatic colonization with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:966-968.
10. Weber SG, Huang SS, Oriola S, et al. SHEA 2007 Legislative mandates for use of active surveillance cultures to screen for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: Position statement from the Joint SHEA and APIC Task Force. Am J Infect Control 2007;35:73-85.
11. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. Am J Infect Control 2007;35:165-193.
12. Wilson AP, Livermore DM, Otter JA, et al. Prevention and control of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: recommendations from a Joint Working Party. J Hosp Infect 2016;92 suppl 1:S1-44.
13. Buick S, Joffe AM, Taylor G, et al. A Consensus Development Conference Model for Establishing Health Policy for Surveillance and Screening of Antimicrobial-Resistant Organisms. Clin Infect Dis 2015;60:1095-101.
14. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 1): 1-55.
15. McGinigle KL, Gourlay ML, Buchanan IB. The Use of Active Surveillance Cultures in Adult Intensive Care Units to Reduce Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*–Related Morbidity, Mortality, and Costs: A Systematic Review. Clinical Infectious Diseases 2008; 46: 1717-1725.
16. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, et al. Intervention to Reduce Transmission of Resistant Bacteria in Intensive Care. N Engl J Med 2011; 364:1407-1418.
17. Jain R, Kralovic SM, Evans ME, et al. Veterans Affairs Initiative to Prevent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. N Engl J Med 2011; 364:1419-1430.
18. Derde LP, Cooper BS, Goossens H, et al. MOSAR WP Study Team. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 31-39.

19. Gidengil CA, Gay C, Huang SS, et al. Cost-effectiveness of strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infection in an intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2015;36:17-27.
20. Zikas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Mylonakis E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevention strategies in the ICU: a clinical decision analysis. Crit Care Med 2015;43:382-93.
21. Huang SS, Septimus E, Avert TR, et al. Cost savings of universal decolonization to prevent intensive care unit infection: implications of the REDUCE MRSA trial. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35 suppl 3:S23-31.
22. Worby CJ, Jeyaratnam D, Robotham JV, et al. Estimating the Effectiveness of Isolation and Decolonization Measures in Reducing Transmission of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Hospital General Wards. Am J Epidemiol 2013;177:1306-13.
23. Roth VR, Longpre T, Taljaard M, et al. Universal vs Risk Factor Screening for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Large Multicenter Tertiary Care Facility in Canada. Infect Control Hosp Epidemiol 2015;37: 41-48.
24. Otter JA, Tosas-Auguet O, Herdman MT, et al. Implications of targeted versus universal admission screening for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a London hospital. J Hosp Infect 2014;87:171-174.
25. McKinnell JA, Bartsch SM, Lee BY, et al. Cost-benefit analysis from the hospital perspective of universal active screening followed by contact precautions for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers. Infect Control Hosp Epidemiol 2015;36:2-13.
26. Roth VR, Longpre T, Coyle D, et al. Cost Analysis of Universal Screening vs. Risk Factor-Based Screening for Methicillin--Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). PLOS ONE 2016; 11(7):e0159667.
27. Robotham JV, Deeny SR, Fuller C, et al. Cost-effectiveness of national mandatory screening of all admissions to English National Health Service hospitals for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis 2016; 16(3): 248-56.
28. Robicsek A, Beaumont JL, Paule SM, et al. Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. Ann Intern Med 2008; 148: 409-18.
29. Gurieva T, Bootsma MC, Bonten MJ. Successful Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections revisited. Clin Infect Dis 2012; 54:1618-20.
30. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. Clin Infect Dis 2003; 36: 131-139.
31. Furuno JP, Harris AD, Wright MO, et al. Prediction rules to identify patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin- resistant enterococci upon hospital admission. Am J Infect Control 2004; 32:436-440.
32. Furuno JP, McGregor JC, Harris AD, et al. Identifying groups at high risk for carriage of antibiotic-resistant bacteria. Arch Intern Med 2006; 166:580-585.
33. Haley CC, Mittal D, Laviolette A, et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing. J Clin Microbiol 2007; 45:3031-3038.
34. Harbarth S, Sax H, Fankhauser-Rodriguez C, et al. Evaluating the probability of previously unknown carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission. Am J Med 2006; 119:275.
35. Kock R, Becker K, Cookson B, et al. Systematic literature analysis and review of targeted preventive measures to limit healthcare-associate infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus.* Euro Surveill 2014;19(29):pii=20860.
36. Glick SB, Samson DJ, Huang ES, et al. Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A comparative effectiveness review. Am J Infect Control 2014;42:148-55.
37. MIlstonea AM, Margakis LL, Carroll KC, Perl TM.Targeted surveillance to identify children colonized with Vancomycin--Resistant *Enterococcus* in the Pediatric Intensive Care Unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:95-98.

38. Almyrodius NG, Osawa R, Samonis G et al. Discontinuation of systematic surveillance and contact precautions for Vancomycin-Resistant *Enterococcus* (VRE) and its impact on the incidence of VRE *faecium* bacteremia in patients with Hematologic Malignancies. Infect Control Hosp Epidemiol 2016;37: 398-403.
39. De Angelis G, Cataldo MA, De Waure C et al. Infection control and prevention measures to reduce the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. J Animicrob Chemother 2014;69:1185-92.
40. Farr BM. Hospital wards spreading vancomycin-resistant enterococci to intensive care units: returning coals to Newcastle. Crit Care Med 1998;26: 1942-1943.
41. Weinstein JW, Roe M, Towns M, et al. Resistant enterococci: a prospective study of prevalence, incidence, and factors associated with colonization in a university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17: 36-41.
42. Huang SS, Rifas-Shiman SL, Pottinger JM, et al. Improving the assessment of vancomycin-resistant enterococci by routine screening. J Infect Dis 2007;195: 339-346.
43. D'Agata EM, Horn MA, Webb GF. The impact of persistent gastrointestinal colonization on the transmission dynamics of vancomycin-resistant enterococci. J Infect Dis 2002;185: 766-773.
44. Armeanu E, Bonten MJ. Control of Vancomycin-Resistant Enterococci: One Size Fits All? Clinical Infectious Diseases 2005; 41: 210-216.
45. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. Euro Surveill 2008;13: piiĽ19046.
46. Tacconelli E, Karchmer AW, Yokoe D, et al. Preventing the influx of vancomycin-resistant enterococci into health care institutions, by use of a simple validated prediction rule. Clin Infect Dis 2004;39: 964-970.
47. Tacconelli E. New strategies to identify patients harbouring antibiotic-resistant bacteria at hospital admission. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 102-109.
48. Troché G, Joly LM, Guibert M, et al. Detection and treatment of antibiotic-resistant bacteria carriage in a surgical intensive care unit: a 6-year prospective survey. Infect Control Hosp Epidemiol 2005 Feb;26:161-165.
49. Thouverez M, Talon D, Bertrand X. Control of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamase in intensive care units: rectal screening may not be needed in non-epidemic situations. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:838-841.
50. Gardam MA, Burrows LL, Kus JV, et al. Is surveillance for multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* an effective infection control strategy in the absence of an outbreak? J Infect Dis 2002;186:1754-1760.
51. Thom KA, Johnosn JA, Strauss SM, et al. Increasing Prevalence of Gastrointestinal Colonization With Ceftazidime-Resistant Gram-Negative Bacteria Among Intensive Care Unit Patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:1240-1246.
52. Willemsen I, Elberts S, Verhulst C, et al. Highly Resistant Gram-Negative Microorganisms: Incidence Density and Occurrence of Nosocomial Transmission (TRIANGLe Study). Infect Control Hosp Epidemiol 2011;32:333-341.
53. Chan TA. Review of Risk Factors for the Colonization and Infection of Extended-Spectrum β-lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* https://idsa.confex.com/idsa/2015webprogram/*Paper 51728*
54. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA et al. Risk Factors for Colonization with Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Bacteria and Intensive Care Unit Admission. Emer Inf Dis 2007;13:1144.
55. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M et al. Fecal Colonization With Extended-spectrum Betalactamase-Producing *Enterobacteriaceae* and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. Clin Infect Dis 2016;63:310-8.
56. Freeman JT, Williamson Da, Anderson DJ. When Should Contact Precautions and Active Surveillance Be Used to Manage Patients with Multidrug-Resistant *Enterobacteriaceae*? Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:753-6.

57. Gray J. Commentary screening for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: where next? J Hosp Infect 2015;90:89-90.
58. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* through cross--border transfer of patients. Stockholm: ECDC; 2014.
59. Schwaber MJ, Carmeli Y. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae:* a potential threat. JAMA 2008;300: 2911-2913.
60. Miriagou V, Tzouvelekis LS, Rossiter S, et al. Imipenem resistance in a *Salmonella* clinical strain due to plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2.Antimicrob Agents Chemother 2003;47:129.
61. Sidjabat HE, Silveira FP, Potoski BA et al. Interspecies Spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase gene in a single patient. Clin Infect Dis 2009;49:1736-1738.
62. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalized patients during a national outbreak. J Hosp Infect 2010; 74: 344-349.
63. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis 2011;52:848-855.
64. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities MMWR. 2009;58:256-260.
65. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku identyfikacji w zakładach opieki zdrowotnej szczepów bakteryjnych *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy typu KPC. http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/KPC-20100305.
66. Karbapenemazy http://antybiotyki.edu.pl/karba.php
67. Mascini EM, Troelstra A, Beitsma M, et al. Genotyping and preemptive isolation to control an outbreak of vancomycin--resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis 2006;42:739-746.
68. Armstrong-Evans M, Litt M, McArthur MA, et al. Control of transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a longterm-care facility. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:312-317.
69. Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, et al. A hospital epidemic of vancomycin-resistant *Enterococcus*: risk factors and control. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:140-147.
70. Malik RK, Montecalvo MA, Reale MR, et al. Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in a regional neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1999;18:352-356.
71. Muto CA, Giannetta ET, Durbin LJ, et al. Cost-effectiveness of perirectal surveillance cultures for controlling vancomycin resistant *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23: 429-435.
72. Singh N, Leger MM, Campbell J, et al. Control of vancomycin-resistant enterococci in the neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:646-649.
73. Back NA, Linnemann CC, Staneck JL, et al. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit: use of intensive microbiologic surveillance and mupirocin. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:227-231.
74. Karchmer TB, Durbin LJ, Simonton BM, et al. Cost-effectiveness of active surveillance cultures and contact/droplet precautions for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 2002;51:126-132.
75. Khoury J, Jones M, Grim A, et al. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a neonatal intensive care unit by active surveillance and aggressive infection control measures. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:616-621.
76. Nicolle LE, Dyck B, Thompson G, et al. Regional dissemination and control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Manitoba Chapter of CHICA-Canada. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:202-205.

77. Saiman L, Cronquist A, Wu F, et al. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:317-321.
78. Langer AJ, Lafaro P, Genese CA, et al. Using active microbiologic surveillance and enhanced infection control measures to control an outbreak of health care-associated extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections - New Jersey, 2007. Am J Infect Control 2009;37:73-75.
79. Laurent C, Rodriguez-Villalobos H, Rost F, et al. Intensive care unit outbreak of extended-spectrum beta-lactamase--producing *Klebsiella pneumoniae* controlled by cohorting patients and reinforcing infection control measures. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:517-524.
80. Ben-David D, Maor Y, Keller N, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:620-626.
81. Gregory CJ, Llata E, Stine N, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:476-484.
82. Enoch DA, Summers C, Brown NM, et al. Investigation and management of an outbreak of multidrug-carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Cambridge, UK. J Hosp Infect 2008;70:109-118.
83. Falk PS, Winnike J, Woodmansee C, et al. Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a burn unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:575-582.
84. Haley RW, Cushion NB, Tenover FC, et al. Eradication of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections from a neonatal intensive care unit. J Infect Dis 1995;171:614-624.
85. Boyce JM, Havill NL, Maria B. Frequency and possible infection control implications of gastrointestinal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2005;43:5992-5995.
86. Grmek-Kosnik I, Ihan A, Dermota U et al. Evaluation of separate vs pooled swab cultures, different media, broth enrichment and anatomical sites of screening for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical specimens. J Hosp Infect 2005;61:155-161.
87. Haley RW, Cushion NB, Tenover FC, et al. Eradication of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections from a neonatal intensive care unit. J Infect Dis 1995;171:614-624.
88. Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, et al. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. Arch Intern Med 2003;163:181-188.
89. Manian FA, Senkel D, Zack J, et al. Routine screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients newly admitted to an acute rehabilitation unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:516-519.
90. Singh K, Gavin PJ, Vescio T, et al. Microbiologic surveillance using nasal cultures alone is sufficient for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in neonates. J Clin Microbiol. 2003;41:2755-2757.
91. Acton DS, Plat-Sinnige MJ, van Wamel W, et al. Intestinal carriage of *Staphylococcus aureus*: how does its frequency compare with that of nasal carriage and what is its clinical impact? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:115-127.
92. D'Agata EM, Gautam S, Green WK, et al. High rate of false-negative results of the rectal swab culture method in detection of gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis 2002;34:167-172.
93. D'Agata EM, Thayer V, Schaffner W. An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: the importance of cross-transmission. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:588-591.
94. Toltzis P, Yamashita T, Vilt L, et al. Colonization with antibiotic-resistant gram-negative organisms in a pediatric intensive care unit. Crit Care Med. 1997;25:538-544.
95. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalized patients during a national outbreak. J Hosp Infect 2010;74:344-349.

96. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000.Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:284-295.
97. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016;63:575-82.
98. Baba H, Nimmo GR, Allworth AM et al. The role of surveillance cultures in the prediction of susceptibility patterns of Gram-negative bacilli in the intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; 30:739-744.
99. Jung B, Sebbane M, Chanques G, et al. Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator--associated pneumonia. Intensive Care Med 2009;35:101-107.
100. Sanders KM, Adhikari NK, Friedrich JO, et al. Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: Secondary analysis from a randomized trial. J Crit Care 2008;23: 58-63.
101. Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, et al. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. Intensive Care Med 2008; 34:2169-2175.
102. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al. Outcome in bacteremia associated with nosocomial pneumonia and the impact of pathogen prediction by tracheal surveillance cultures. Intensive Care Med 2006;32:1773-1781.
103. Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, et al. Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005;26:575-579.
104. Michel F, Franceschini B, Berger P, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. Chest 2005;127:589-597.
105. Hayon J, Figliolini C, Combes A, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:41-46.
106. Warren MM, Gibb AP, Walsh TS. Antibiotic prescription practice in an intensive care unit using twice-weekly collection of screening specimens: a prospective audit in a large UK teaching hospital. J Hosp Infect 2005; 59: 90-95.
107. Bouza E, Perez A, Munoz P, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: A prospective analysis and the value of surveillance. Crit Care Med 2003;31:1964-1970.
108. Lopez-Ferraz C, Ramirez P, Gordon M, et al. [1] Impact of microbial ecology on accuracy of surveillance cultures to predict multidrug resistant microorganisms causing ventilator associated pneumonia. J Infection 2014;69:334-340.
109. Brusselaers N., Labeau S, Vogelaers D, Blot S. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens inventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. Intensive Care Med 2013; 39: 365-375.
110. Kalmerijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hoffman D, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical site infections in orthopedic surgery. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:319-323.
111. Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infection after cardiac surgery. J Infect Dis 1995;171:216-219.
112. Perl TM, Roy MC. Postoperative wound infections: risk factors and role of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. J Chemother 1995;suppl3:29-35.
113. Levy PY, Ollivier M, Drancourt M et al. Relation between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and surgical site infection in orthopedic surgery: The role of nasal contamination. A systematic literature review and meta-analysis Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research (2013) 99, 645-651.
114. Munoz P, Hortal J, Giannella M et al. Nasal carriage of ***S. aureus*** increases the risk of surgical site infection after major heart surgery. J Hosp Infect 2008;68:25-31.

115. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health-Syst Pharm 2013; 70:195-283.
116. Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35:605-27.
117. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).Antibiotic prophylaxis in surgery. Edinburgh: SIGN; 2008.(SIGN publication no.104). [July 2008]. http://www.sign.ac.uk
118. Humphreys H, Becker K, Dohmen PM, et al. *Staphylococcus aureus* and surgical site infections: benefits of screening and decolonization before surgery. Journal of Hospital Infection 2016; http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2016.06.011
119. Kallen AJ, Wilson CT, Larson RJ. Perioperative intranasal mupirocin for the prevention of surgical-site infections: Systematic review of the literature and meta-analysis. Infection Control & HospitalEpidemiology 2005;26(12):916-22.
120. Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;346:f2743.
121. Kim DH, Spencer M, Davidson SM, et al. Institutional prescreening for detection and eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients undergoing elective orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg Am 2010;92:1820-1826.
122. Schweizer ML, Chiang H-Y, Septimus E, et al. Association of a bundled intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip or knee surgery. JAMA 2015;313:2162-2171.
123. Van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. Cochrane Database Syst Rev 2008;4:CD006216.
124. Chen AF, Wessel CB, Rao N. *Staphylococcus aureus* screening and decolonisation in orthopaedic surgery and reduction of surgical site infections. Clin Orthop Relat Res 2013;471:2383-2399.
125. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, et al. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. JAMA 2008;299:1149-1157.
126. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2010;362:9-17.
127. Bode LG, Rijen MM, Wertheim HF, et al. Long-term mortality after rapid screening and decolonization of *Staphylococcus aureus* carriers: observational follow-up study of a randomised, placebo-controlled trial. Ann Surg 2016;263:511-515.
128. van Rijen MM, Bode LG, Baak DA, et al. Reduced costs for *Staphylococcus aureus* carriers treated prophylactically with mupirocin and chlorhexidine in cardiothoracic and orthopaedic surgery. PloS One 2012;7:43065.
129. Lee BY, Wiringa AE, Bailey RR et al. Screening cardiac surgery patients for MRSA: an economic computer model. Am J Manag Care 2013;16:e163-e173.
130. Lee BY, Tsui BY, Bailey RR, et al. Should vascular surgery patients be screened pre-operatively for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:1158-1165.
131. Clancy CJ, Bartsch SM, Nguyegn MH, et al. A computer simulation model of the cost-effectiveness of routine *Staphylococcus aureus* screening and decolonization among lung and heart-lung transplant recipients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:1053-1061.
132. Courville XF, Tomek IV, Kirkland KB et al. Cost-effectiveness of preoperative nasal mupirocin treatment in preventing surgical site infection in patients undergoing total hip and knee arthroplasty: a cost-effectiveness analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:152-159.
133. Vivoni AM, Santos KR, de-Oliveira MP, et al. Mupirocin for controlling methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*: lessons from a decade of use at a university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:662-667.

134. Lee AS, Macedo-Vinas M, Francois P, et al. Trends in mupirocin resistance in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and mupirocin consumption at a tertiary care hospital. J Hosp Infect 2011;77:360-362.
135. Deeny SR, Worby CJ, Tosas-Auget O, et al. Impact of mupirocin resistance on the transmission and control of healthcare associated MRSA. J Antimicrob Chemother 2015;70:3366-3378.
136. Udo EE, Jacob LE, Mathew B. Genetic analysis of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* expressing high- and low--level mupirocin resistance. J Med Microbiol 2001;50:909-915.
137. Lee AS, Macedo-Vinas M, Francois P, et al. Impact of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance on persistent methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carriage after decolonization therapy: a case control study. Clin Infect Dis 2011; 52:1422-30.
138. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24:362-86.
139. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection", WHO Guidelines Development Group 2016, http://www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/
140. Krishna BV, Gibb AP. Use of octenidine dihydrochloride in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* decolonization regimens: a literature review, J Hosp Infect 2010;74:199-203

## Notarki

ISBN 978-83-938000-8-7