Ministerstwo Zdrowia

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków

www.antybiotyki.edu.pl

Zalecenia sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn."Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015"

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku zachorowań sporadycznych i ognisk epidemicznych wywołanych przez Gram ujemne pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku identyfikacji w podmiotach wykonujących działalność leczniczą szczepów bakteryjnych *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy typu KPC*, MBL** lub OXA-48

*KPC - ang: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
**MBL - ang: metallo-β-lactamase

Zalecenia opracowane przez Prof. dr hab. n. med. Walerię Hryniewicz Konsultanta Krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej.

Zalecenia rekomendowane przez Ministra Zdrowia.

Warszawa, 2012 r.

PODSEKRETARZ STANU
w MINISTERSTWIE ZDROWIA
Igor Radziewicz-Winnicki
13. 07. 2012

W związku z:
- rozprzestrzenianiem się w Polsce szczepów pałeczek *Enterobacteriaceae* (zwłaszcza *Klebsiella pneumoniae*) wytwarzających β-laktamazy typu KPC,
- pojawianiem się w Polsce szczepów *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella* spp. i in.) wytwarzających β-laktamazy MBL typu VIM lub IMP,
- groźbą pojawienia się w Polsce szczepów *Enterobacteriaceae* wytwarzających MBL typu NDM (w 2011 roku już odnotowano jeden przypadek) lub β-laktamazy typu OXA-48 (napływających ostatnio do wielu krajów UE),
- wymagane jest podejmowanie natychmiastowych działań zapobiegających ich rozprzestrzenianiu się.

Cechą wspólną wymienionych enzymów jest zdolność hydrolizy karbapenemów, czyli antybiotyków β-laktamowych uważanych dotąd za leki „ostatniej szansy" w leczeniu ciężkich zakażeń wywoływanych przez drobnoustroje Gram-ujemne. Ponadto, β-laktamazy typu KPC rozkładają wszystkie, a MBL – niemal wszystkie inne β-laktamy. Występowanie licznych innych mechanizmów oporności w szczepach KPC^+, MBL^+ i $OXA\text{-}48^+$ powoduje, że szczepy te nagminnie wykazują wielooporność (MDR, Multi Drug Resistance) lub rozszerzoną wielooporność (XDR, Extensive Drug Resistance), a pojawiają się już też doniesienia o izolowaniu szczepów opornych na wszystkie dostępne antybiotyki (PDR, Pan Drug Resistance). Te cechy, powiązane z powszechnością występowania pałeczek *Enterobacteriaceae* u ludzi (nosicielstwo w przewodzie pokarmowym) oraz ich wielkim znaczeniem, jako bardzo częstych czynników etiologicznych zakażeń w podmiotach wykonujących działalność leczniczą w zakresie leczenia stacjonarnego i ambulatoryjnego powodują, że szczepy KPC^+, MBL^+ i $OXA\text{-}48^+$ uważa się obecnie za jedno z największych zagrożeń dla zdrowia publicznego w dziedzinie medycyny zakażeń. Dodatkowo należy podkreślić, że niektóre szczepy *K. pneumoniae* KPC^+, w tym te, które dominują w Polsce, mają podwyższony potencjał epidemiczny. Ponadto, geny kodujące KPC, MBL i OXA-48 zlokalizowane są na tzw. ruchomych elementach genetycznych (plazmidy, transpozony), co daje im wysoką skuteczność rozprzestrzeniania się w populacjach bakterii chorobotwórczych. W ostatnim czasie, w niektórych krajach stwierdzono już nabycie genów MBL-NDM i OXA-48 przez najbardziej epidemiczne szczepy *Escherichia coli*, o podwyższonej zjadliwości, występujące powszechnie w środowisku pozaszpitalnym. Wśród leków, na które najczęściej stwierdza się wrażliwość szczepów KPC^+, MBL^+ i $OXA\text{-}48^+$ *in vitro*, brak jest antybiotyków o udowodnionej naukowo skuteczności klinicznej i nie należy oczekiwać wprowadzenia na rynek nowych leków w najbliższych 10-15 latach. Tymczasem śmiertelność w przypadku zakażeń łożyska krwi szczepami KPC^+ przekracza 50%.

Obecnie w niemal wszystkich krajach UE problem występowania szczepów *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy traktowany jest z najwyższą uwagą, przy czym sytuacja epidemiologiczna w poszczególnych państwach jest odmienna . Różnice te wynikają m. in. z intensywności podróży obywateli danego kraju do tych regionów świata, które są obszarami endemicznego występowania niebezpiecznych drobnoustrojów. I tak w Wielkiej Brytanii poważnym wyzwaniem stały się przypadki „importu" szczepów MBL-NDM^+ z subkontynentu indyjskiego, podczas gdy we Francji, Holandii i Niemczech z kolei, głównym zagrożeniem są obecnie szczepy $OXA\text{-}48^+$, napływające odpowiednio z krajów Maghrebu lub Turcji. W Polsce, Włoszech i Grecji największy niepokój budzą natomiast drobnoustroje KPC^+. W naszym kraju szczepy te obserwuje się od połowy 2008r., czyli pierwszej identyfikacji *K. pneumoniae* KPC^+ w podmiocie wykonującym działalność leczniczą

w Warszawie. Natychmiast po tym, w latach 2008-2009 nastąpiło szybkie rozprzestrzenienie się szczepów KPC$^+$ w Warszawie i jej okolicach, później do innych ośrodków województwa mazowieckiego, wreszcie pierwsze przeniesienia do odleglejszych miast (najczęściej wraz z pacjentami hospitalizowanymi uprzednio w warszawskich podmiotach wykonujących działalność leczniczą). W roku 2010 sytuacja znacznie się pogorszyła, zarówno w sensie liczby odnotowanych przypadków, jak i ośrodków, przy czym warto jest też odnotować wzrost świadomości zagrożenia wśród personelu wielu podmiotów wykonujących działalność leczniczą w Polsce oraz liczne przykłady skutecznych działań kontrolnych, podejmowanych z chwilą identyfikacji pierwszego przypadku zakażenia lub kolonizacji drobnoustrojem KPC$^+$. Niewątpliwie przyczyniły się do tego zalecenia Krajowego Ośrodka Referencyjnego d/s Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORDL) dotyczące diagnostyki szczepów KPC$^+$, dostępne od początku 2009r. (www.korld.edu.pl) oraz rekomendowane przez Ministra Zdrowia „Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku identyfikacji w zakładach opieki zdrowotnej szczepów bakteryjnych *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy typu KPC" (www.mz.gov.pl, www.antybiotyki.edu.pl) . Trudno jeszcze podsumować podporządkowanie zaleceniom: z jednej strony liczba potwierdzonych przypadków była ogólnie mniejsza niż w 2010r., ale wystąpiły też zjawiska bardzo niepokojące, zwłaszcza pojawianie się szczepów KPC$^+$ w coraz to nowych ośrodkach w Polsce oraz nadal liczne przypadki w niektórych podmiotach wykonujących działalność leczniczą w Warszawie.

Do chwili obecnej ponad 50 polskich podmiotów wykonujących działalność leczniczą odnotowało pojawienie się szczepów KPC$^+$, z czego większość stanowią ośrodki w Warszawie, miejscowościach podwarszawskich i innych miastach województwa mazowieckiego. Należy zaznaczyć, że szczepy KPC$^+$ zidentyfikowano już także u pacjentów przychodni, stacji dializ oraz pensjonariusza domu opieki społecznej w Warszawie i okolicach. Na przełomie 2010 i 2011r. zaniepokojenie wzbudziła sytuacja w województwie świętokrzyskim, gdzie od kwietnia 2010r. do lutego 2011r. odnotowano często powiązane ze sobą przypadki KPC$^+$ w 5 podmiotach wykonujących działalność leczniczą regionu i domu opieki społecznej. Obecnie nowe niebezpieczeństwo obserwuje się w województwie podlaskim. Od marca 2011r. w szpitalach w Białymstoku rośnie grupa pacjentów z *K. pneumoniae* KPC$^+$ i coraz więcej z nich jest przenoszonych do ośrodków w mniejszych miastach (łącznie 6 do końca 2011r.) Tak więc, sytuacja epidemiologiczna w Polsce ma charakter zróżnicowany. W większości sytuacji mamy do czynienia z przypadkami sporadycznymi niemniej jednak odnotowano także groźne ogniska epidemiczne.

Należy wobec tego stwierdzić, że pomimo podjętych działań i Rekomendacji Ministra Zdrowia, dochodzi do dalszego rozprzestrzeniania się w Polsce szczepów pałeczek *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy typu KPC. Ponadto, jak uczy doświadczenie innych krajów UE, musimy brać pod uwagę możliwość zawleczenia do Polski szczepów MBL-NDM$^+$ i OXA-48$^+$ wraz z osobami podróżującymi, a zwłaszcza – po hospitalizacji za granicą. Dlatego nadzór nad występowaniem szczepów wytwarzających karbapenemazy powinien być bardzo aktywny i agresywny oraz obejmować przypadki wystąpienia wszystkich ich rodzajów. Wszystkie podmioty wykonujące działalność leczniczą, przychodnie lekarskie, stacje dializ, laboratoria mikrobiologiczne a także domy opieki długoterminowej muszą dostosować się do poniższych zaleceń, aby nie dopuścić do dalszego epidemicznego rozprzestrzeniania się tych alarmowych patogenów. Musi dojść do znacznie większego zaangażowania ogniw inspekcji sanitarno-epidemiologicznej w monitorowanie wdrażania zaleceń.

W związku z powyższym zaleca się wzmocnienie następujących działań:

1. Laboratoria mikrobiologiczne wykonujące badania na użytek podmiotów wykonujących działalność leczniczą powinny bezwzględnie wdrożyć do rutynowej diagnostyki mikrobiologicznej procedury oznaczania wrażliwości pałeczek Gram-ujemnych na karbapenemy, w tym wykrywania KPC i MBL u *Enterobacteriaceae*, zgodnie z zaleceniami Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (www.korld.edu.pl) i śledzić na bieżąco modyfikacje zaleceń. Wszystkie procedury diagnostyczne, a także sposób działania w przypadku izolacji szczepu *Enterobacteriaceae* z karbapenemazą, tzn. powiadamianie zespołu ds. zakażeń szpitalnych, powinny być w formie pisemnej

2. W przypadku podejrzenia izolacji szczepu *Enterobacteriaceae* wytwarzającego KPC lub inną karbapenemazę konieczne jest niezwłoczne powiadomienie zespołu ds. zakażeń szpitalnych o istniejącym podejrzeniu, wdrożenie izolacji chorego (izolacja kontaktowa) do czasu wykluczenia obecności tego mechanizmu oporności oraz przesłanie szczepu do KORDL celem potwierdzenia oznaczenia mikrobiologicznego. Pacjenci skolonizowani, niezidentyfikowani odpowiednio wcześnie mogą być źródłem ognisk epidemicznych

3. W przypadku potwierdzenia wykrycia szczepu wytwarzającego KPC lub inną karbapenemazę zaleca się następujące:
   1) niezwłoczną izolację chorego zakażonego lub skolonizowanego;
   2) niezwłoczne przeprowadzenie badania przesiewowego polegającego na pobraniu wymazów okołoodbytniczych u pacjentów przebywających na tym samym oddziale co pacjent zakażony lub skolonizowany lub będących pod opieką tego samego personelu; badania przesiewowe u osób z kontaktu powinny być wykonywane niezwłocznie i w odstępach tygodniowych w czasie bieżącej hospitalizacji - jeżeli wcześniejsze badanie było ujemne; w badaniach przesiewowych przydatne są podłoża wybiórcze oraz reakcja PCR wykonywana bezpośrednio na pobranym materiale
   3) przeprowadzenie analizy retrospektywnej wyników badań mikrobiologicznych (antybiogramów) za okres 6-12 miesięcy dotyczącej możliwości wcześniejszego wystąpienia szczepów wytwarzających KPC lub inne karbapenemazy u hospitalizowanych pacjentów, w szczególności w tym oddziale, w okresie ostatnich 6 miesięcy. W przypadku stwierdzenia izolacji takiego szczepu należy wszcząć badanie punktowe (pojedyńcza runda wymazów) w oddziale, w którym szczep stwierdzono oraz na wszystkich oddziałach wysokiego ryzyka, tj. stosujących intensywnie antybiotyki o szerokim spektrum, a zwłaszcza na OIOM. Gdy wynik jest ujemny kontynuować monitorowanie na bieżąco (tzw. aktywne monitorowanie).
   4) przeprowadzenie wywiadu epidemiologicznego dotyczącego zakażonego lub skolonizowanego pacjenta, którego celem jest określenie pochodzenia szczepu wytwarzającego KPC lub inne karbapenemazy, tj. jego ewentualnego przeniesienia z innego podmiotu wykonującego działalność leczniczą celem ewentualnego podjęcia działań w tamtym ośrodku
   5) niezwłoczne zgłoszenie wykrycia szczepu wytwarzającego KPC lub inne karbapenemazy do państwowego powiatowego inspektora sanitarnego

na formularzach zgłoszenia wyniku badania laboratoryjnego w kierunku biologicznych czynników chorobotwórczych

4. Izolacja kontaktowa pacjenta ze szczepem wytwarzającym KPC lub inne karbapenemazy jest określana, jako:
   1) umieszczenie pacjenta w osobnej sali z węzłem sanitarnym
   2) przed wejściem na salę zakładanie jednorazowych rękawiczek i jednorazowego fartucha ochronnego
   3) zdejmowanie ubrania ochronnego tuż przed wyjściem z sali lub tuż po wyjściu z sali
   4) bezwzględne przestrzeganie zasad antyseptyki rąk przy zastosowaniu środka alkoholowego po zdjęciu ubrania ochronnego
   5) wydzielenie osobnego sprzętu medycznego wymienianego między pacjentami, takiego jak np.: stetoskop, termometr, mankiet do pomiaru ciśnienia oraz niezwłoczna dekontaminacja sprzętu, który będzie stosowany u innych pacjentów
   6) kontrolowane opuszczanie sali przez pacjenta na wykonywane badania
   7) wydzielenie osobnego personelu pielęgniarskiego do pielęgnacji pacjenta ze szczepem KPC^+ lub wytwarzającego inne karbapenemazy
   8) W przypadku większej liczby pacjentów zakażonych lub nosicieli szczepu wytwarzającego KPC lub inne karbapenemazy stosuje się izolację grupową (kohortacja)

5. W przypadku niestwierdzenia szczepów wytwarzających KPC lub inne karbapenemazy u innych pacjentów w badaniu przesiewowym, zalecane jest kontynuowanie badań przesiewowych u pacjentów z oddziału, w którym stwierdzono taki szczep lub pacjentów pielęgnowanych przez ten sam personel wg następujących zasad:
   1) badania wykonywane są u pacjentów wysokiego ryzyka kolonizacji / zakażenia szczepem wytwarzającym KPC lub inne karbapenemazy, definiowanych, jako: dłużej hospitalizowanych (> 7 dni), poddawanych intensywnej antybiotykoterapii, obłożnie chorych
   2) u pacjentów wysokiego ryzyka kolonizacji / zakażenia szczepem wytwarzającym KPC lub inne karbapenemazy, hospitalizowanych w oddziale, zalecane jest prowadzenie badania przesiewowego raz w tygodniu, przez okres 2 miesięcy

6. W przypadku stwierdzenia szczepów wytwarzających KPC lub inne karbapenemazy u kolejnych pacjentów, zalecane jest wdrożenie procedur wygaszania ogniska epidemicznego polegających na:
   1) szybkiej identyfikacji nosicieli wśród pacjentów: zalecane jest prowadzenie badań przesiewowych u wszystkich pacjentów z danego oddziału lub pielęgnowanych przez ten sam personel; badanie przesiewowe prowadzone jest raz w tygodniu; badania prowadzone są tak długo aż przez okres 2 miesięcy nie jest stwierdzana izolacja takich szczepów
   2) weryfikacji procedur zapobiegania zakażeniom szpitalnym, przede wszystkim tych związanych z zapobieganiem transmisji drobnoustrojów szpitalnych
   3) skutecznej izolacji kontaktowej pacjentów ze szczepami wytwarzającymi KPC lub inne karbapenemazy (izolatka, kohortacja)
   4) weryfikacji zasad stosowania antybiotyków, głównie fluorochinolonów i karbapenemów

5) wydzielenie osobnego personelu medycznego do pielęgnacji pacjentów ze szczepami wytwarzającymi KPC lub inne karbapenemazy
6) w zależności od liczby pacjentów ze szczepami wytwarzającymi KPC lub inne karbapenemazy, rozważenie możliwości utworzenia dla nich pododdziału

7. Zespół ds. kontroli zakażeń szpitalnych prowadzi stałe monitorowanie przestrzegania zasad izolacji kontaktowej oraz innych procedur zapobiegających rozprzestrzenianiu się szczepów wytwarzających KPC lub inne karbapenemazy
8. Zespół ds. kontroli zakażeń szpitalnych regularnie przedstawia wyniki swoich działań Dyrekcji i Komitetowi d/s Zakażeń Szpitalnych
9. W przypadku wypisywania do domu, zakładu opieki długoterminowej lub przenoszenia do innego podmiotu wykonującego działalność leczniczą pacjenta ze szczepem wytwarzającym KPC lub inne karbapenemazy w jego karcie informacyjnej, w rubryce „rozpoznania" należy bezwzględnie umieścić informację o stwierdzeniu zakażenia lub kolonizacji takim szczepem
10. Pacjent wypisywany z podmiotu wykonującego działalność leczniczą do domu nie otrzymuje innych zaleceń dotyczących postępowania w warunkach ambulatoryjnych poza koniecznością przedstawienia karty informacyjnej w przypadku ponownego przyjęcia do podmiotu wykonującego działalność leczniczą.
11. W przypadku ponownego przyjęcia do podmiotu wykonującego działalność leczniczą pacjenta, który był skolonizowany lub zakażony szczepem wytwarzającym KPC lub inne karbapenemazy; zalecane jest, aby wykonać dwa wymazy okołoodbytnicze, dzień po dniu; zalecana jest izolacja pacjenta do czasu uzyskania wyników tych badań; w przypadku ujemnych wyników pierwszych posiewów u tego pacjenta, wykonywanie wymazów okołoodbytniczych kontynuowane jest raz w tygodniu przez cały okres hospitalizacji
12. W okresie 1 miesiąca od pierwszej izolacji szczepu wytwarzającego KPC lub inne karbapenemazy kierownik podmiotu wykonującego działalność leczniczą przesyła raport z postępowania zapobiegającego rozprzestrzenianiu się tego drobnoustroju do państwowego powiatowego inspektora sanitarnego, w przypadku stwierdzenia kolejnych pacjentów ze szczepami wytwarzającymi KPC lub inne karbapenemazy, do państwowego powiatowego inspektora sanitarnego przesyłany jest raport wstępny o podejrzeniu ogniska epidemicznego w podmiocie wykonującym działalność leczniczą oraz kierownik podmiotu wykonującego działalność leczniczą raz w tygodniu przesyła raport z postępowania zapobiegającego rozprzestrzenianiu się takich szczepów
13. Nie należy stosować antybiotyków w przypadku jedynie kolonizacji.
14. Zaleca się bezwzględnie badanie (posiewy) pacjentów przy przyjmowaniu do podmiotów wykonujących działalność leczniczą (izba przyjęć)w zakresie leczenia stacjonarnego i ambulatoryjnego z innych podmiotów wykonujących działalność leczniczą, w których zaistniał problem epidemicznego lub endemicznego rozprzestrzeniania szczepów wytwarzających KPC lub inne karbapenemazy, także tych, którzy korzystali z usług opieki zdrowotnej za granicą, zwłaszcza w krajach, w których identyfikuje się szczepy wytwarzające karbapenemazy typu KPC, MBL (w tym NDM) lub OXA-48.

Warszawa, dn.11.04.2012 r.

KONSULTANT KRAJOWY
w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej

Prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz