



Narodowy Instytut Leków
ul. Chelmska 30/34, 00-725 Warszawa
Tel. 022 851-46-70, Fax. 022 841-29-49
www.korld.edu.pl

Warszawa, dn. 21.10.2009r.

Wytyczne postępowania w przypadku wykrycia szczepów pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy typu KPC (ang. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase).

Co to są karbapenemazy typu KPC?

Są to enzymy (β -laktamazy) hydrolizujące **wszystkie karbapenemy** (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem), a więc antybiotyki uważane do niedawna za leki „ostatniej szansy” w leczeniu zakażeń wywołanych przez pałeczki Gram-ujemne, a także **wszystkie pozostałe antybiotyki β -laktamowe** (penicyliny, cefalosporyny i aztreonam). Enzymy te są stosunkowo słabo hamowane przez inhibitory β -laktamaz (kwas klawulanowy, sulbaktam, tazobaktam), przez co połączenia inhibitorów z β -laktamami nie znajdują żadnego zastosowania.

KPC stanowią **najniebezpieczniejszy** z dotychczas opisanych mechanizmów oporności bakterii chorobotwórczych na leki, ponieważ:

1. **brak jest antybiotyków o udowodnionej skuteczności** w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczepy wytwarzające KPC
2. brak jest antybiotyków w II i III fazie badań klinicznych, które mogłyby być

- skuteczne w leczeniu tych zakażeń, przez co **nie należy się spodziewać nowego leku w ciągu najbliższych 10 lat**
3. oprócz KPC szczepy bakterii często wytwarzają też inne β -laktamazy, np. **ESBL**, co podnosi ich poziom oporności na β -laktamy
 4. oporności na β -laktamy z reguły towarzyszy **oporność na inne antybiotyki** - większość aminoglikozydów, fluorochinolony, kotrimoksazol, tetracykliny
 5. zakażeniom wywołanym przez szczepy KPC⁺ towarzyszy **wysoka śmiertelność** (np. w przypadku *Klebsiella pneumoniae* KPC⁺ może sięgać 50%)
 6. szczepy *K. pneumoniae* KPC⁺ mogą posiadać **podwyższony potencjał epidemiczny**; zidentyfikowano szczep, tzw. *K. pneumoniae* ST258 KPC⁺, szybko rozprzestrzeniający się w USA, Izraelu, Grecji, Polsce, krajach skandynawskich i in., okreśłany mianem **szczepu „hiperepidemicznego”**
 7. geny kodujące karbapenemazy KPC są zlokalizowane na plazmidach, co ułatwia ich **przekazywanie od szczepu do szczepu** bakteryjnego; zjawiska takiego przekazywania zostały już zaobserwowane w badaniach
 8. *K. pneumoniae* i inne pałeczki *Enterobacteriaceae* KPC⁺ są **niezwykle trudne do eradykacji** ze względu na rezerwuar w przewodzie pokarmowym, w którym mogą utrzymywać się **niezauważone** przez długi czas
 9. *K. pneumoniae* jest drobnoustrojem otoczkowym, a więc **szczególnie niebezpiecznym u noworodków i niemowląt a także u osób w podeszłym wieku**.
 10. stosunkowo **trudna jest identyfikacja** szczepów *Enterobacteriaceae* KPC⁺ w laboratorium mikrobiologicznym.

Szczepy *K. pneumoniae* KPC⁺ są zazwyczaj **wrażliwe jedynie na kolistynę, tygocyklinę, gentamicynę i niekiedy amikacynę**. **Jednak brak jest badań klinicznych udowadniających skuteczność tych antybiotyków** w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczepy KPC⁺. Są one stosowane na **ratunek** („salvage therapy”) z powodu braku opcji terapeutycznych o udowodnionej skuteczności. Izoluje się już też szczepy KPC⁺

o jeszcze bardziej zawężonej wrażliwości, co świadczy o ich **postępującej ewolucji w środowiskach klinicznych.**

Karbapenemazy KPC najczęściej obserwujemy u *K. pneumoniae*, a następnie u *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter* spp., rzadziej u innych pałeczek *Enterobacteriaceae* (np. *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Salmonella enterica*). Ostatnio opisano pojawienie się KPC też u pałeczek *Pseudomonas* (*P. aeruginosa* i *P. putida*).

Wiele informacji podanych wyżej odnosi się również do szczepów pałeczek Gram-ujemnych wytwarzających **inny rodzaj karbapenemaz, tzw. MBL**. Główną różnicą jest fakt, że w zdecydowanej większości krajów, w tym Polsce, MBL są wytwarzane przede wszystkim przez pałeczki *P. aeruginosa*. Rozprzestrzenienie się w środowisku szpitala szczepów *P. aeruginosa* MBL⁺ oraz pojawienie się w nim szczepów *Enterobacteriaceae* (zwłaszcza *K. pneumoniae*) MBL⁺ stanowią **również sytuacje wysokiego zagrożenia epidemiologicznego w szpitalu.**

Jakie kroki należy podjąć w celu niedopuszczenia do szerzenia się szczepów bakteryjnych wytwarzających karbapenemazy?

W związku z pandemicznym charakterem rozprzestrzeniania się szczepów KPC⁺ następujące działania muszą natychmiast być podjęte w każdym szpitalu, aby nie dopuścić do rozprzestrzeniania tych szczególnie niebezpiecznych patogenów.

I. Wczesne wykrywanie

Kluczowym elementem strategii jest **jak najszybsze wykrycie** w szpitalu (oddziale) pierwszego szczepu wytwarzającego karbapenemazę KPC (tzn. index case) celem **wdrożenia na czas właściwych procedur kontroli zakażeń** i niedopuszczenia do jego

rozprzestrzenienia w środowisku.

1. Laboratorium mikrobiologiczne

- a) Każde mikrobiologiczne laboratorium diagnostyczne **musi natychmiast** wdrożyć metodykę wykrywania karbapenemaz KPC (i innych karbapenemaz, tzn. MBL).
- b) Metodyka wykrywania karbapenemaz typu KPC (i MBL) i jej interpretacja jest opisana i **dostępna dla wszystkich** na stronie internetowej Krajowego Ośrodka Referencyjnego d/s Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD) – www.korld.edu.pl
- c) Laboratorium musi opracować i wdrożyć system zapewniający natychmiastowe powiadomianie **zespołu kontroli zakażeń** o wszystkich izolatach pałeczek *Enterobacteriaceae* niewrażliwych na karbapenemy.
- d) Laboratorium jest ustawowo zobowiązane do przesłania szczepu podejrzanego o wytwarzanie karbapenemaz KPC (lub MBL) do KORLD (wraz z wypełnioną ankietą) celem potwierdzenia mechanizmu oporności za pomocą metod referencyjnych.
- e) Laboratorium powinno przechowywać szczep do czasu uzyskania wyniku z KORLD.

II. Kontrola zakażeń

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia obecności szczepu bakteryjnego wytwarzającego KPC należy wdrożyć aktywne monitorowanie bakteriologiczne osób, które miały kontakt z pacjentami KPC-dodatnimi, w tym pacjentów i personel.

Pacjenci skolonizowani lub zakażeni powinni być poddani natychmiastowej

izolacji kontaktowej. Do opanowania sytuacji może być konieczne oddelegowanie personelu wyłącznie do tych chorych.

Wszystkie oddziały, zwłaszcza intensywnej opieki medycznej, **powinny przejrzeć dokumentację mikrobiologiczną z ostatnich 6-12 miesięcy** w celu stwierdzenia, czy w placówce były izolowane szczepy *Enterobacteriaceae* (zwłaszcza *K. pneumoniae*) o obniżonej wrażliwości na karbapenemy, u których nie prowadzono oznaczania karbapenemaz. Mogą one świadczyć o wystąpieniu nierozpoznanych wcześniej przypadków zakażeń lub kolonizacji takimi szczepami. Jeśli analiza ta zidentyfikuje takie przypadki, powinno zostać przeprowadzone tzw. **badanie punktowe** (PPS – ang. point prevalence survey) w najbardziej zagrożonych obszarach szpitala (oddziały intensywnej terapii oraz oddziały, w których zużycie antybiotyków jest wysokie) w celu wykrycia lub wykluczenia obecności szczepów KPC⁺. Badanie PPS powinny też przeprowadzić oddziały, w których odnotowano wcześniej potwierdzone przypadki zakażeń KPC⁺. Badanie polega na pobraniu w ciągu 1-2 dni wymazu z odbytu na posiew od wszystkich pacjentów i personelu oddziału.

Jeśli w szpitalu **wykryje się szczep(y) KPC⁺** w jednym lub więcej posiewach lub jeśli badanie PPS wykaże nierozpoznany przypadek kolonizacji, powinno zbadać się możliwość **transmisji krzyżowej** szczepu w szpitalu poprzez:

- a). **pobranie posiewów kontrolnych** od pacjentów mających kontakt epidemiologiczny z osobami zakażonymi szczepami KPC⁺ (np. pacjentami tego samego oddziału lub pacjentami będącymi pod opieką tego samego personelu medycznego)
- b). kontynuację regularnego wykonywania posiewów kontrolnych (tj. cotygodniowo) do momentu, **aż przestaną pojawiać się nowe przypadki** kolonizacji lub zakażenia,
- c). **w sytuacji niestwierdzenia transmisji** w kolejnym posiewie kontrolnym, rozważanie zmiany strategii kontroli w kierunku przeprowadzania okresowych badań

PPS na oddziałach wysokiego ryzyka.

-

Podstawowe posiewy w przypadku badań kontrolnych to **wymazy z odbytu** (próbki kału), a u chorych z grup ryzyka powinno się wykonywać posiewy płwociny, moczu, miejsc wprowadzenia cewników naczyniowych itp.

Na oddziałach (w szpitalach), gdzie występowanie szczepów KPC+ ma charakter endemiczny, muszą być wprowadzone szczególnie restrykcyjne zasady postępowania. Eradykacja tych szczepów jest możliwa, ale wymaga znacznie wyższych środków finansowych i wysiłku całego personelu szpitala. Standardowe procedury mogą okazać się niewystarczające, by zapobiec dalszej transmisji.

Prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz

Dr hab. n. med. Marek Gniadkowski