

Aktualna sytuacja rozprzestrzeniania się w Europie szczepów pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy

Projekt EuSCAPE

Przedstawiony poniżej raport Europejskiego Centrum Kontroli Chorób (*European Centre for Disease Control, ECDC*) wskazuje priorytety w zwalczaniu występowania i rozprzestrzeniania się w Europie szczepów pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy (*carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, CPE*). Raport ten opiera się na danych zgłoszonych do ECDC przez 38 krajów europejskich uczestniczących w projekcie EuSCAPE, w ramach realizacji zadania "Europejskie badanie szczepów z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy". Celem projektu EuSCAPE było uzyskanie kompleksowego obrazu występowania i rozprzestrzeniania się CPE oraz zbudowanie zaplecza laboratoryjnego, umożliwiającego ich szybką identyfikację i nadzór. W 2013 roku ECDC opublikowało wstępne wyniki EuSCAPE, opracowane przez ekspertów krajowych, odnoszące się do rozprzestrzeniania się CPE oraz możliwości danego kraju dotyczących ograniczenia występowania CPE: w zakresie nadzoru, potencjału laboratoryjnego, usług referencyjnych i kontroli zakażeń [1,2]. W ramach projektu EuSCAPE przeprowadzono warsztaty (szkolenia) laboratoryjne, a także zewnętrzny sprawdzian umiejętności wykrywania CPE oraz zgromadzono i scharakteryzowano CPE pochodzące ze szpitali zlokalizowanych w krajach europejskich biorących udział w tym projekcie. W 2015 roku EuSCAPE opracowało kolejny raport [3], w którym znalazły się dane o aktualnym stanie rozprzestrzeniania się CPE, a także ocena działań podjętych od 2013 roku na rzecz ograniczenia tego zjawiska w krajach europejskich.

Dlaczego warto skupić uwagę na szczepach pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy?

Szybkie rozprzestrzenianie się na całym świecie pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy (CPE) stanowi jeden z najpoważniejszych problemów opieki zdrowotnej i bezpieczeństwa pacjenta. Skutkuje również zwiększeniem kosztów, wydłuża okres hospitalizacji, powoduje niepowodzenia terapeutyczne, a czasem nawet śmierć pacjenta.

Karbapenemy są uznawane za tzw. leki ostatniej szansy w leczeniu zakażeń wywołanych przez wielooporne bakterie Gram-ujemne, w tym pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* (m.in. *Klebsiella pneumoniae*). Jednak szczepy CPE są niewrażliwe na działanie karbapenemów, gdyż wytwarzają inaktywujące je enzymy, zwane karbapenemazami.

Pacjentom zakażonym CPE pozostaje tylko kilka opcji leczenia: tzw. terapia skojarzona oraz powrót do starszych antybiotyków, takich jak polimyksyny (np. kolistyna). Jednak w krajach, w których problem rozprzestrzeniania się CPE jest bardzo poważny, obserwuje się coraz większą liczbę szczepów opornych również na kolistynę [4], co jeszcze bardziej ogranicza możliwości terapeutyczne.

Wydaje się, że jedynie wzmocnienie środków kontroli zakażeń z równoczesną dbałością o racjonalne stosowanie antybiotyków stanowi klucz do ograniczenia rozprzestrzeniania się CPE w europejskich szpitalach. W przeciwnym wypadku Europa może niebawem stanąć w obliczu epidemii szpitalnych wywoływanych przez szczepy *Enterobacteriaceae* o rozszerzonej wielooporności (*extensively drug-resistant, XDR*), albo nawet szczepów całkowicie opornych (*pandrug-resistant, PDR*).

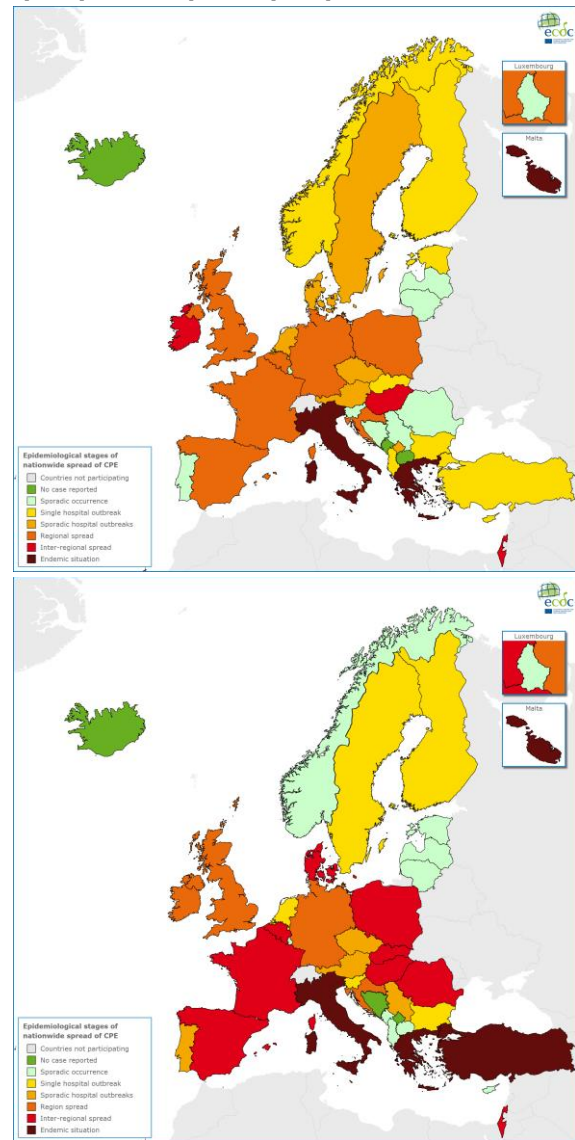
Jak przedstawia się sytuacja w Europie?

W 2015 roku, cztery kraje raportowały endemiczną sytuację występowania CPE, dziewięć krajów – międzyregionalne rozprzestrzenienie tych szczepów

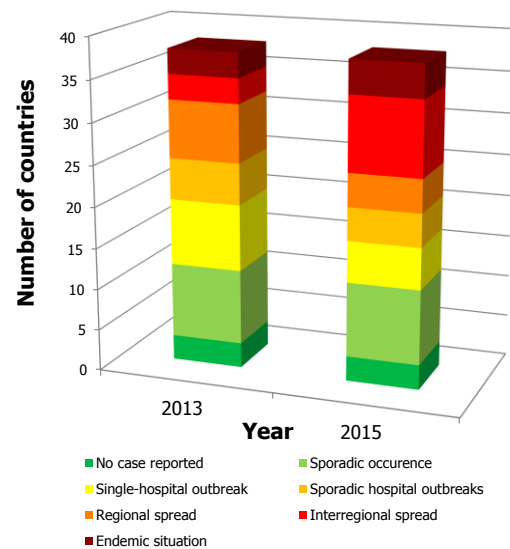
W ciągu dwóch lat sytuacja występowania i rozprzestrzeniania się CPE w Europie pogorszyła się.

W 2013 roku, łącznie 6 krajów (15%) zgłosiło rozprzestrzenienie międzyregionalne¹ lub sytuację endemiczną² występowania CPE, natomiast w 2015 roku - już 13 krajów (34%) (ryciny 1 i 2).

Rycina 1. Sytuacja epidemiologiczna występowania CPE w 38 krajach europejskich w 2013r. (górna rycina) i 2015r. (dolna rycina) .



Rycina 2. Zmiana sytuacji epidemiologicznej rozprzestrzenienia CPE pomiędzy 2013r. a 2015r.



¹Rozprzestrzenienie międzyregionalne - wystąpienie ognisk epidemicznych powiązanych ze sobą epidemiologicznie w szpitalach położonych w różnych regionach danego kraju; przeniesienie CPE wraz z pacjentami do ośrodków medycznych zlokalizowanych w różnych regionach kraju.

²Sytuacja endemiczna - większość szpitali w danym kraju wielokrotnie odnotowywało przypadki ognisk epidemicznych wywołanych przez CPE.

W 2013 roku, tylko dwa kraje raportowały wystąpienie pojedynczych szpitalnych ognisk epidemicznych wywołanych przez NDM CPE³ (New Delhi CPE).

W 2015 roku, już pięć krajów raportowało wystąpienie pojedynczych szpitalnych ognisk epidemicznych wywołanych przez NDM CPE, a siedem krajów zgłosiło rozprzestrzenienie regionalne i międzyregionalne tych szczepów.

Szczepy NDM CPE szybko rozprzestrzeniają się w szpitalach europejskich. Ponieważ pierwsze doniesienie o identyfikacji tych szczepów zostało opublikowane w 2009 roku, liczba zgłoszonych przez większość krajów europejskich przypadków CPE NDM początkowo była stosunkowo niska, w porównaniu z innymi CPE. W 2013 roku, tylko Włochy i Wielka Brytania raportowały wystąpienie pojedynczych szpitalnych ognisk epidemicznych⁴ wywołanych przez NDM CPE.

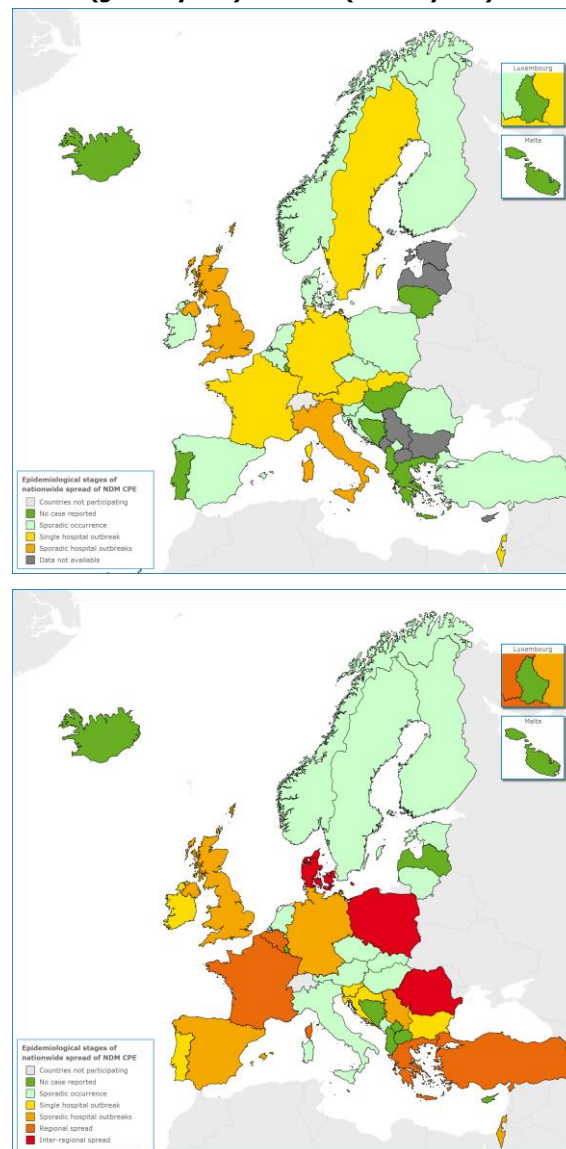
Sytuacja zmieniła się diametralnie w roku 2015, w którym już pięć krajów raportowało wystąpienie pojedynczych szpitalnych ognisk epidemicznych wywołanych przez NDM CPE, a siedem krajów zgłosiło rozprzestrzenienie regionalne⁵ i międzyregionalne tych szczepów.

³NDM CPE - metalo- β -laktamaza New Delhi wytwarzana przez szczepy CPE (*New Delhi metallo-beta-lactamase-producing CPE*).

⁴Sporadyczne szpitalne ogniska epidemiczne – wystąpienie więcej niż jednego ogniska epidemicznego w danym szpitalu; wszystkie ogniska są niepowiązane ze sobą epidemiologicznie lub są spowodowane przez różne klony szczepów (brak transmisji międzyinstytucjonalnej).

⁵Rozprzestrzenienie regionalne – wystąpienie ognisk epidemicznych powiązanych ze sobą epidemiologicznie w kilku szpitalach zlokalizowanych w jednym regionie; przeniesienie CPE wraz z pacjentami do różnych ośrodków medycznych zlokalizowanych w tym samym regionie kraju.

Rycina 3. Porównanie ogólnokrajowego rozprzestrzenienia szczepów NDM CPE w roku 2013r. (górna rycina) i 2015r. (dolna rycina).



W 2013 roku, tylko jeden kraj raportował endemiczną sytuację występowania OXA-48 CPE⁶; w żadnym kraju nie doszło do międzyregionalnego rozprzestrzenienia się tych szczepów.

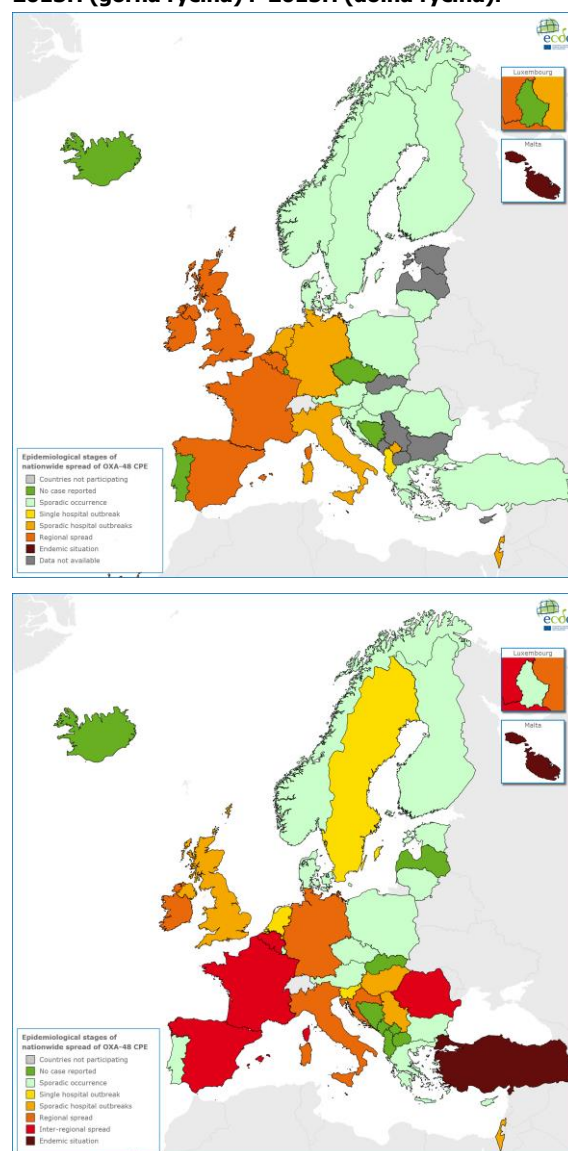
W 2015 roku, już dwa kraje raportowały endemiczną sytuację występowania OXA-48 CPE, a cztery kraje zgłosiły międzyregionalne rozprzestrzenianie tych szczepów.

Szczepy OXA-48 CPE szybko rozprzestrzeniają się w szpitalach europejskich. Od czasu pierwszego opisanego przypadku w Turcji w 2003 roku, OXA-48 CPE rozprzestrzeniły się na całym świecie i są obecnie powszechne w Europie.

W 2013 roku, tylko jeden kraj europejski raportował endemiczną sytuację występowania OXA-48 CPE, podczas gdy w 2015 roku już dwa kraje odnotowały wystąpienie sytuacji endemicznej, a cztery kraje zgłosiły międzyregionalne rozprzestrzenienie tych szczepów.

⁶OXA-48 CPE – hydrolizująca karbapenemy oksacylinaza-48 wytwarzana przez szczepy CPE (*oxacillinase-48-producing CPE*).

Rycina 4. Porównanie ogólnokrajowego rozprzestrzenienia szczepów OXA-48 CPE w roku 2013r. (górna rycina) i 2015r. (dolna rycina).



Jakie są główne wnioski i wyzwania?

Cztery kraje nie mają krajowego laboratorium referencyjnego mogącego wykrywać CPE.

Siedem krajów nie posiada krajowego systemu nadzoru CPE.

Dziesięć krajów nie ma systemu powiadamiania stosownych władz w dziedzinie ochrony zdrowia o przypadkach wystąpienia CPE.

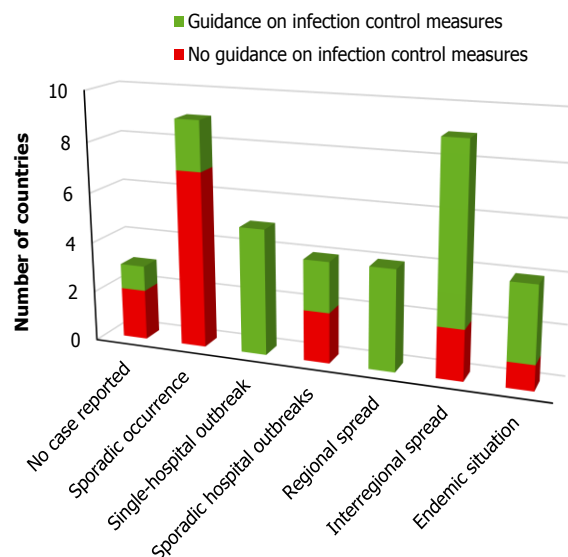
Czternaście krajów nie opracowało krajowych rekomendacji dotyczących zapobiegania i kontroli CPE.

Dwadzieścia siedem krajów nie posiada krajowego planu ograniczenia występowania CPE.

Podstawą skutecznego zapobiegania i zwalczania występowania CPE jest powołanie specjalnego krajowego systemu nadzoru nad szczepami CPE. Jego działanie opierałoby się na powiadamianiu określonych władz w dziedzinie ochrony zdrowia, które dzięki wsparciu laboratorium referencyjnego, potwierdzałyby i identyfikowały przypadki wystąpienia CPE oraz wdrażałyby środki kontroli zakażeń.

W ciągu ostatnich dwóch lat, wiele krajów europejskich opracowało krajowy system nadzoru nad szczepami CPE, wyznaczyło laboratoria referencyjne, które nadzorowałyby obowiązek zgłaszania wszystkich przypadków wystąpienia CPE oraz starałyby się kontrolować rosnące rozprzestrzenienie CPE. Jednak nie wszystkie kraje europejskie od razu wdrożyły działanie tych systemów. W wielu krajach nadal nie ma wytycznych dotyczących środków kontroli zakażeń mających na celu ograniczenie rozprzestrzenienia się CPE.

Rycina 5. Posiadanie lub brak rekomendacji krajowych dotyczących środków kontroli zakażeń, mających na celu ograniczenie rozprzestrzenienia się CPE, maj 2015



Co można zrobić?

Możliwe działania decydentów w ochronie zdrowia, mające na celu wspieranie zapobiegania i kontroli rozprzestrzeniania pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy, wynikające z wyników uzyskanych w ramach Projektu EuSCAPE:

- Powołanie krajowego systemu nadzoru nad szczepami CPE.
- Stworzenie systemu monitorowania rozprzestrzeniania się CPE.
- Utworzenie laboratorium referencyjnego zajmującego się drobnoustrojami opornymi na leki, w tym szczepami CPE.
- Wprowadzenie obowiązkowego powiadamiania laboratorium referencyjnego o pojawieniu się CPE przez szpitalne laboratoria mikrobiologiczne.
- Wdrożenie powiadomienia określonych władz w dziedzinie ochrony zdrowia o przypadkach wystąpienia CPE.
- Wdrożenie krajowych rekomendacji dotyczących środków kontroli zakażeń mających na celu ograniczenie rozprzestrzeniania się CPE.

Środki, których wdrożenie zapobiegnie wystąpieniu epidemii pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy w szpitalach i innych placówkach opieki zdrowotnej

Poniżej przedstawiono środki zidentyfikowane przez ECDC podczas systematycznego przeglądu procedur oraz oceny grup ryzyka [5, 6]. Poczynione obserwacje wskazują, że środki te są skuteczne, gdy są stosowane jednocześnie wszystkie na raz.

Aktywny nadzór

- Identyfikacja pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia CPE, w tym pacjentów mających za sobą podróże zagraniczne.
- Prowadzenie badań na nosicielstwo/badań przesiewowych u pacjentów (tzw. „na wejściu”) w kierunku wykrycia CPE, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.
- Izolacja pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia CPE (patrz niżej).
- Wykonywanie dodatkowych badań przesiewowych w kierunku wykrycia CPE podczas epidemii.
- Szybka diagnostyka i terminowe przekazywanie wyników badań przesiewowych przez laboratorium szpitalne na oddział i do zespołu kontroli zakażeń.
- Zawiadomienie o przypadkach wystąpienia CPE i śledzenie dróg transmisji (kontaktów z innymi osobami).

Izolacja i zalecenie używania osobistych środków ochronnych

- Izolacja pacjentów (ograniczenie kontaktu) oraz zalecenie używania osobistych środków ochronnych (rękawice i fartuchy) przy opiece nad wszystkimi pacjentami, od których izolowano CPE.
- Przydzielenie odrębnego personelu (pielęgniarki) grupom pacjentów, od których izolowano CPE.
- Rozważenie przestrzennej izolacji grupy pacjentów, od których izolowano CPE.
- Kontrola przestrzegania powyższych zaleceń.

Środki higieny

- Mycie i dezynfekcja rąk.
- Dezynfekcja środowiska (otoczenia) pacjenta.

Edukacja pracowników

- Szkolenia dotyczące przestrzegania powyższych procedur.

Racjonalna antybiotykoterapia

- Racjonalne stosowanie antybiotyków, w tym ograniczenie niektórych antybiotyków/grup antybiotyków, jak np. karbapenów, fluorochinolonów.

Więcej informacji, w tym rekomendacje krajowe, można znaleźć w Internecie [7].

Piśmiennictwo

1. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambic Andrasevic A, Canton R, Carmeli Y, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(28). pii: 20525.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenemase-producing bacteria in Europe: interim results from the European Survey on carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) project. Stockholm: ECDC; 2013.
3. Albiger B, et al. 2015. W druku.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. W druku.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients. Stockholm: ECDC; 2014
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011
7. ECDC directory of guidance on prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, available from:
http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/guidance-infection-prevention-control/Pages/guidance-prevention-control-infections-CRE.aspx