

PREPREČEVANJE ŠIRJENJA BAKTERIJ, KI IZLOČAJO KARBAPENEMAZE V ZDRAVSTVENIH USTANOVAH

Navodila so povzeta po Navodilu za delo UKCL, ki ga je za potrebe UKCL pripravila in objavila Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb UKCL 11.8.2023

Pripravili: SPOBO UKCL, IMI MF UL, NLZOH

1 Namen in področje uporabe

Navodilo je namenjeno zdravstvenim delavcem za lažjo prepoznavo in pravilno ukrepanje ob pojavu bakterij, ki izločajo karbapenemaze (CP). V zadnjem desetletju se vedno pogostejše pojavljajo različni po Gramu negativni bacili, ki so odporni proti karbapenemom – npr. proti karbapenemom odporne enterobakterije (*angl.* carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*, CRE). Odpornost proti karbapenemom je lahko posledica različnih mehanizmov, največkrat: a) produkcije karbapenemaz ali b) produkcije drugih betalaktamaz (pr. ESBL ali ampC) v kombinaciji z izgubo porinov. Epidemiološko najpomembnejša oblika odpornosti proti karbapenemom je prisotnost karbapenemaz. Širjenje enterobakterij, ki izločajo karbapenemaze (ter drugih po Gramu negativnih bakterij, *Pseudomonas aeruginosa*) in *Acinetobacter baumannii*, predstavlja resen javnozdravstveni in klinični problem, predvsem zaradi pogoste pridružene odpornosti proti fluorokinolonom in aminoglikozidom, kar močno omejuje možnost antibiotičnega zdravljenja. Pri enterobakterijah, ki izločajo karbapenemaze, oznako opredelimo glede na stopnjo izražnosti odpornosti proti karbapenemom. Če izolat tvori karbapenemaze in (še) ne izpolnjuje pogojev za odpornost proti, ga označujemo samo s CPE. Če izolat izloča karbapenemazo in je odporen proti karbapenemom, ga označimo s CRE-CPE (Tabela 1).

Vrsta izolata	Značilnost (oznaka) izolata	Opredelitev mikrobioloških kriterijev za navedeno značilnost izolata
Enterobakterije	CRE	• odpornost (R): imipenem in/ali meropenem ¹
Enterobakterije	CRE-CPE	• odpornost (R): imipenem in/ali meropenem ¹ • z zanesljivimi fenotipskimi in / ali molekularnimi metodami je ugotovljeno, da izolat izloča karbapenemaze.
Enterobakterije	CPE	• občutljiv (S/I) za meropenem in imipenem² • z zanesljivimi fenotipskimi in / ali molekularnimi metodami je ugotovljeno, da izolat izloča karbapenemaze.
Enterobakterije	Preverjamo možnost CPE	• občutljiv (S/I) za meropenem in imipenem² • Izpolnjeni presejalni kriteriji za preverjanje prisotnosti karbapenemaz
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CRPs	• odpornost (R) proti vsaj enemu predstavniku iz vsake od treh betalaktamskih skupin – penicilini / cefalosporini / karbapenemi. • piperacilin-tazobaktam • ceftazidim in/ali cefepim • imipenem in/ali meropenem.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CRPs-CP	• z zanesljivimi fenotipskimi in / ali molekularnimi metodami je ugotovljeno, da izolat izloča karbapenemaze.
<i>Acinetobacter baumannii</i> (kompleks)	CRAb	• odpornost (R): imipenem in/ali meropenem.
<i>Acinetobacter baumannii</i> (kompleks)	CRAb-CP	• z zanesljivimi fenotipskimi in / ali molekularnimi metodami je ugotovljeno, da izolat izloča karbapenemaze.

Tabela 1: Povzetek mikrobioloških opredelitev CR in CP bakterij različnih skupin – povzeto po SKUOPZ (1).

¹ Običajno testiramo imipenem in meropenem. Meropenem je pri enterobakterijah praviloma obvezen, ker na rezultatu (con / MIK) meropenema temelji najbolj občutljivi in hkrati specifični fenotipski presejalni test za karbapenemaze (glej navodilo SKUOPZ – referenca 1).

² CPE: oba za CRE klasifikacijo pomembna karbapenemaza, ki ju testiramo – imipenem ali meropenem – morata biti pri testiranju v kategoriji I/S, da izolat sodi v kategorijo CPE. Če je vsaj eden od obeh R, je že izpolnjen pogoj za CRE.

2 Karbapenemaze

Karbapenemaze so betalaktamaze s širokim spektrom delovanja, ki poleg karbapenemov razgrajujejo večino betalaktamskih antibiotikov in so praviloma odporne proti klinično uporabnim inhibitorjem betalaktamaz z izjemo novih inhibitorjev, ki zavirajo posamezne karbapenemaze. Poznamo različne vrste oz. skupine karbapenemaz, epidemiološko najpomembnejše (tabela 2) imajo veliko sposobnost za širjenje na druge bakterije. Karbapenemaze izločajo po Gramu negativne bakterije, najpogosteje enterobakterije, ki jih najdemo v črevesju (*Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter* spp. *Enterobacter* spp., *Escherichia coli* in druge). Izločajo jih tudi nefermentativni po Gramu negativni bacili iz rodov *Pseudomonas* in *Acinetobacter*.

Skupine ¹	Predstavniki - kratica	Opis (angl.)	Zaviralci betalaktamaz v klinični rabi
Skupina A	KPC	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>	da
Skupina B (metalobetalaktamaze)	VIM	<i>Verona integron-mediated metallo-beta-lactamase</i>	ne
	IMP	<i>imipenem-metallo-beta-lactamase</i>	ne
	NDM-1	<i>New Delhi metallo-beta-lactamase</i>	ne
Skupina D	enterobakterije OXA-48	<i>Oxacillinase</i> (različne družine karbapenemaz)	da (delno)
	acinetobaktiri OXA-23 / 40 / 58		ne

Tabela 2: Epidemiološko najpomembnejše karbapenemaze.

¹Klasifikacija po Amblerju

3 Dejavniki tveganja za pojav bakterij, ki izločajo karbapenemaze in načini prenosa

Dejavniki tveganja za pojav bakterij, ki izločajo karbapenemaze, še niso povsem razjasnjeni, so pa podobni, kot pri po Gramu negativnih bakterijah, ki izločajo beta-laktamaze razširjenega spektra (angl. *extended spectrum betalactamase* – ESBL):

- hospitalizacija v zdravstvenih ustanovah, kjer že imajo karbapenemaze:
 - kontakt z zdravstvenim sistemom / bolnišnice v tujini – Hrvaška, Srbija, Bosna in Hercegovina, Črna gora, Kosovo, Grčija, Italija, Malta, Ukrajina, severna Afrika, Indija, ZDA...),
 - bolnišnice v Sloveniji (epidemiološka situacija)
- kontakt s pacientom, ki ima že dokazano okužbo/kolonizacijo z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze,
- predhodna okužba/kolonizacija z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze,
- predhodno zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki v obdobju treh mesecev,
- zdravljenje na oddelku za intenzivno zdravljenje.

Bakterije, ki izločajo karbapenemaze, lahko paciente kolonizirajo ali povzročijo različne okužbe. Najbolj pogosta je kolonizacija črevesja. Večina, 75 % pacientov je koloniziranih 3 mesece po prvem odkritju kolonizacije, po 6-ih mesecih 55%, po 12-ih mesecih pa 35%, podobno kot pri ESBL (2, 3).

Kolonizirana oseba je lahko vir okužbe za druge paciente ali zboli sama. Spekter okužb je enak kot pri bakterijah brez karbapenemaz, in sicer:

- okužbe kroničnih ran,
- okužbe sečil (pogosteje pri pacientih s stalnim urinskim katetrom),
- okužbe dihal (pogosteje pri pacientih na umetnem predihavanju in pri tistih s traheostomo),
- okužbe krvi (tudi v povezavi z osrednjimi žilnimi katetri),
- druge okužbe (npr. okužbe podkožja, mehkih tkiv, trebuha, vsadkov).

Način prenosa je neposredni ali posredni stik (roke, pripomočki) s površinami, kontaminiranimi z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze.

4 Ukrepi za preprečevanje širjenja karbapenemaz

- Dosledno upoštevanje standardnih ukrepov ob vsakem stiku s pacientom.
- Zgodnje odkrivanje.
- Strogi ukrepi kontaktne izolacije.
- Smiselna uporaba in nadzor nad porabo antibiotikov in posvet z infektologom v primeru okužbe.

4.1 Standardni ukrepi

Standardni ukrepi vključujejo umivanje in razkuževanje rok (pred uporabo rokavic, pred aseptičnim/čistim posegom, pred stikom s pacientom, po stiku s pacientom, pacientovo okolico, telesnimi tekočinami in predmeti). Pacientu razložimo pomembnost umivanja in razkuževanja rok po uporabi stranišča ter po odhodu iz sobe, obiskovalcem pa razkuževanje rok po vstopu v bolniško sobo in pred stikom s pacientom ter ob odhodu iz bolniške sobe in pomembnost uporabe dodatne varovalne opreme (predpasnik, plašč, po potrebi kirurška maska, zaščita za oči). Potrebno je tudi strogo upoštevanje higienskih ukrepov čiščenja in razkuževanja pacientove sobe, še posebej po odpustu oz. pred predvidenim sprejemom novega pacienta.

4.2 Zgodnje odkrivanje

Nadzorne kužnine:

1. Osnovna nadzorna kužnina za dokaz kolonizacije je bris rektuma (stome) ali vzorec blata.
2. Dodatne kužnine (v dogovoru s kliničnim mikrobiologom in ZOBO):
 - Respiratorni vzorci - aspirat traheje (opomba: če je pacient ekstubiran, priporočamo odvzem brisa žrela –ob izbuhih).
 - Bris rane, če je prisotna (analogno ESBL).
 - Urin, če ima bolnik urinski kateter (analogno ESBL).
 - Bris kože (pazduhe oz. kožne gube) pri izbruhih CRAB.

Na Spremnem listu ali elektronsko naročanje za nadzorne bakteriološke preiskave označimo, da želimo preiskavo na odpornost proti karbapenemom (CR)–preiskava vključuje ugotavljanje CRE, CRE-CPE / CPE, CRPs / CRPs-CP in CRAB/CRAB-CP.

Nadzorne kužnine odvajamo:

- pacientom z dejavniki tveganja za kolonizacijo z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze v zadnjih 12-ih mesecih,
- pacientom, ki so bili v stiku s pacientom koloniziranim/okuženim z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze v zadnjih 12-ih mesecih (*Tabela 3*).

Pri premestitvi pacienta z oddelka, če je bil v stiku s pacientom koloniziranim/okuženim z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze, je potrebno odvzeti bris rektuma/blato na CR bakterije, če je od zadnjega odvzema minilo več kot tri dni. Odvzem ponovimo čez en teden. Nadzorne kužnine na CR bakterije je potrebno jemati enkrat tedensko tudi vsem pacientom, ki ležijo v enoti intenzivne nege in terapije, v kateri je hospitaliziran pacient koloniziran/okužen z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze. Na negovalni enoti, kjer leži pacient, ki je koloniziran/okužen z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze, je potrebno vsem pacientom (za katere skrbi isto zdravstveno osebje) odvzeti bris rektuma enkrat tedensko (*Tabela 3*).

Lokacija nosilca karbapenemaze	Lokacija pacienta - kontakta	Odvzemi	Ponovitve
Enota intenzivne nege in terapije	Enota intenzivne nege in terapije.	0., 3., 7. dan kontakta.	1 x tedensko dokler traja kontakt in 1 teden po zadnjem kontaktu.
	Premestitev na negovalno enoto.	Ob premestitvi oz. 3. dan od zadnjega odvzema.	Čez 1 teden.
Negovalna enota	Ista enota kot je hospitaliziran pacient koloniziran/okužen z bakterijo, ki izloča karbapenemazo.	3. dan kontakta.	1 x tedensko dokler traja kontakt in 1 teden po zadnjem kontaktu.
	Druge negovalne enote kot je hospitaliziran pacient koloniziran/okužen z bakterijo, ki izloča karbapenemazo.	Ob premestitvi oz. 3. dan od zadnjega odvzema.	Čez 1 teden.

Tabela 3: Pogostnost odvzemov pri pacientih - kontaktih nosilcih bakterij, ki izločajo karbapenemaze.

4.3 Strogi ukrepi kontaktne izolacije

Preemptivna izolacija traja od začetka hospitalizacije do prejema dveh negativnih mikrobioloških izvidov, odvzetih v roku 10-14 dni. V kolikor pacient prejema antibiotično terapijo, ki bi lahko vplivala na izvid preiskave nadzornih kužnin, je potreben posvet z laboratorijem.

Izvajamo jo pri naslednjih pacientih:

- v preteklosti koloniziranih ali okuženih z bakterijo, ki izloča karbapenemazo;
- premeščenih iz tujine ali v tujini obravnavani v zdravstvenem sistemu v zadnjih 6-ih mesecih;
- kontakti (ista soba na oddelku, druga bolnišnica, v DSO) s pacientom koloniziranim/okuženim z bakterijo, ki izloča karbapenemazo.

STOPNJA TVEGANJA ZA PRENOS	VRSTA NEGE, KI JO PACIENT POTREBUJE
VISOKA	Driska, inkontinenca za blato Prisotnost rane z izcedkom Dolgotrajna mehanska ventilacija Zmedenost, demenca Prisotnost vsadkov Predvideni invazivni posegi/izvajanje invazivnih posegov
SREDNJA	Pomoč pri osebni higieni Slabša pokretnost Izvajanje fizikalne rehabilitacije
NIZKA	Samostojen pri osebni higieni in vsakdanjih opravilih, vodljiv in sodelujoč pacient.

Tabela 4: Razvrstitev pacientov glede na stopnjo tveganja za prenos bakterij, ki izločajo karbapenemaze (Povzeto po 4, 5).

STOPNJA TVEGANJA ZA PRENOS	IZOLACIJSKI UKREPI
VISOKA	Izolacija v enoposteljni sobi z lastno kopalnico in sanitarijami do prejema izvidov nadzornih kužnin.
SREDNJA	Izolacija v enoposteljni sobi z lastno kopalnico in sanitarijami do prejema izvidov nadzornih kužnin, če je to mogoče. V kolikor izolacija v enoposteljni sobi ni mogoča, dosledno izvajanje strogih ukrepov kontaktne izolacije in dosledno čiščenje okolice.
NIZKA	Dosledno izvajanje splošnih higienskih ukrepov.

Tabela 5: Izolacijski ukrepi glede na stopnjo tveganja za prenos bakterij, ki izločajo karbapenemaze (Povzeto po 4, 5).

Dodatna opozorila za novo odkritega nosilca karbapenemaz

Pacient mora biti čim prej nameščen v kontaktno izolacijo, v enoposteljno bolniško sobo z lastnimi sanitarijami (če jih uporablja) ali kohortno (skupaj več pacientov z enako kolonizacijo ali okužbo). Dokler namestitev v ločeno kontaktno izolacijo ni možna, je potrebno dosledno upoštevati ukrepe kontaktne izolacije. Prednost pri nameščanju v izolacijske sobe imajo pacienti, ki so higiensko neurejeni, inkontinentni, imajo kronične rane in/ali vstavljenе tujke (katetri, kanile).

- Ne združujemo skupaj pacientov, koloniziranih z različnimi večkratno odpornimi bakterijami (VOB). Prav tako ne združujemo skupaj pacientov, ki so kolonizirani z bakterijami (tudi če gre za isto vrsto), ki izločajo različne karbapenemaze (Tabela 2).
- Pri uporabi osebne varovalne opreme in pri intenzivnih stikih s pacientom (izpostavljenost tekočinam in pri negi) preko zaščitnega plašča priporočamo še namestitev zaščitnega predpasnika. Ob vsakem stiku s pacientom uporabljamo zaščitne rokavice, masko pa, če ima pacient bakterije, ki izločajo karbapenemaze v dihalih ali izvajamo posege pri katerih se tvori aerosol.
- Za pacienta naj skrbi izkušeno osebje, dodeljeno za delo samo pri tem pacientu. Če to ni možno in zdravstveno stanje pacienta dopušča, naj se zdravstvena nega opravlja zadnjemu.
- Kolonizirane paciente premeščamo le, kadar so zato jasne medicinske indikacije.
- Potrebno je poostreno čiščenje/razkuževanje pacientove okolice, pri čemer uporabljamo običajna razkužila in čistila.
- **Posebej moramo biti pozorni na čiščenje in dezinfekcijo sanitarij. Paciente poučimo o higieni rok po uporabi stranišča (umivanje in razkuževanje).**
- Po odpustu je potrebo pacientovo posteljo očistiti/razkužiti v posteljni postaji. Novega pacienta ne smemo namestiti v posteljo, ki ni bila ustrezno higiensko urejena.
- V bolniški sobi naj bodo pripomočki, ki so namenjeni le temu pacientu, pripomočke za enkratno uporabo po odhodu zavržemo, ostale pripomočke za večkratno uporabo pa je potrebno razkužiti ali poslati v dezinfekcijo.
- Če pacienta premestimo na drugi oddelek, je ta oddelek potrebno predhodno telefonsko obvestiti o kolonizaciji/okužbi z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze.
- Negativni mikrobiološki izvid ni pogoj za premestitev na negovalne oddelke, DSO in v rehabilitacijske ustanove, morajo pa biti seznanjeni, da je pacient koloniziran z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze..
- V primeru odkritja bakterij, ki izločajo karbapenemaze v pacientovem blatu / rektalnem brisu, moramo izolacijske ukrepe izvajati do odpusta.
- **V primeru odkritja bakterij, ki izločajo karbapenemaze v drugih kužninah, ne pa tudi v blatu/rektalnem brisu, lahko z zaščitnimi ukrepi prenehamo potem, ko so prej pozitivne kužnine in bris rektuma 3 krat negativni v razmaku enega tedna med posameznimi odvzemi pod pogojem, da pacient ob 1. odvzemu vsaj 48 ur ne prejema antibiotične terapije, ki deluje na bakterije, odporne proti karbapenemom.**
- V primeru epidemiološke suma na kolonizacijo z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze in istočasno negativni kužnini na CR-CP, je potrebno 48 ur po zadnjem odmerku antibiotika ponoviti odzem nadzornih kužnin. Le- te ob negativnem izvidu ponovimo čez 7 dni. Če so tudi druge kužnine negativne, lahko prenehamo z izvajanjem ukrepov kontaktne izolacije.
- **Dekolonizacije ne izvajamo, saj zanjo ni priporočil ali standardnega protokola.** Uporaba razkužilnih mil za osebno higieno ni potrebna.
- **Ob odpustu podatek o kolonizaciji obvezno zabeležimo v dokumentacijo in med odpustne diagnoze in pacientu ter njihovim svojcem ustno in pisno razložimo ukrepe preprečevanja širjenja karbapenemaz v domačem okolju (dokument NIJZ Preprečevanje širjenja enterobakterij, ki so odporne proti karbapenemom (CRE), izven zdravstvenih ustanov) (6).**
- V kolikor je mogoče, naj se vsi posegi oziroma preiskave opravijo v bolnikovi sobi. Če to ni izvedljivo, naj bo pacient obravnavan ob koncu predvidenega programa/urnika, ko se lahko po opravljeni preiskavi opravi dosledno čiščenje prostora. Ob tem oskrba pacienta ne sme biti odložena ali odklonjena.

Smiselna uporaba in nadzor nad porabo antibiotikov

Omejitev uporabe antibiotikov, ki so najpomembnejši pri selekciji bakterij, ki izločajo karbapenemaze,, je eden najpomembnejših ukrepov za zaježitev nastanka in/ali selekcije karbapenemaza pozitivnih sevov. O omejitvi predpisovanja antibiotikov odloča Komisija za antibiotike ustanove (bolnišnice), ki navodila objavlja na spletni strani. Pri zdravljenju okužb je potrebno upoštevati izbor antibiotikov in trajanje zdravljenja, ki ga predlagajo infektologi. V primerih kolonizacije brez okužbe, antibiotikov ne uporabljamo.

5 Povzetek potrebnih ukrepov

Izolacija	• dosledno izvajanje načel kontaktne izolacije
Razkuževanje rok - zdravstveni delavci	• pred namestitvijo rokavic • pred stikom s pacientom • pred čistim/aseptičnim opraviлом • po možnem stiku s telesnimi tekočinami • po stiku s pacientom • po stiku s pacientovo okolico, pripomočki in predmeti
Higiena rok - pacienti	• po uporabi stranišča je potrebno umivanje in razkuževanje rok • razkuževanje rok pred odhodom iz bolniške sobe
Higiena rok - obiskovalci	• po vstopu v bolniško sobo in pred stikom s pacientom razkuževanje rok • pred odhodom iz bolniške sobe razkuževanje rok
Uporaba zaščitnih rokavic - zaposleni	• pri neposrednem stiku s pacientom in njegovimi izločki
Osebna varovalna oprema	• predpasnik / plašč pri vseh stikih s pacientom ali njegovo okolico, ko obstaja možnost kontaminacije uniforme (zaposleni)/obleke (svojci) • kirurška maska in zaščita za oči pri možnosti tvorbe aerosola (aspiracija)
Pripomočki	• samo za tega pacienta/kohorto pacientov • če to ni mogoče, po uporabi razkuževanje v termodezinfektorju ali sterilizacija, če je izvedljiva (tako po uporabi odložimo v zaprto posodo in pripravimo za nadaljnjo obdelavo)
Površine	• redno (vsaj 1x na izmeno in po vsaki možni kontaminaciji) razkuževanje pacientove okolice
Postopek po odpustu	• po temeljitem mehanskem čiščenju s čistilno razkužilnim sredstvom, je potrebno izvesti še aerosolizacijo bolniške sobe
Odpadki	• jih ne uvrščamo med kužne (Načrt gospodarjenja z odpadki)
Posoda in pribor	• običajni postopki
Obveščanje	• oznaka v računalniškem informacijskem sistemu; nujnotelefonsko obvestiti oddelek, kamor napotimo ali premestimo pacienta

Literatura

1. Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ): Smernice za mikrobiologe - ugotavljanje odpornosti proti karbapenemom in ugotavljanje karbapenemaz - enterobakterije, *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeruginosa* - 3. izdaja, april 2022 [citirano 2023 Nov 20]. Dosegljivo na: <https://imi.si/skuopz/>.
2. Papst L, Beović B, Seme K, Pirš M. Two-year prospective evaluation of colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: time course and risk factors. Infect Dis (Lond). 2015 Sep;47(9):618-24.
3. Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, Paul M. Natural history and decolonization strategies for ESBL/karbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2016 Oct;71(10):2729-39.
4. NHS. Framework of actions to contain carbapenemase-producing Enterobacterales London: National Health Service; September 2022.1-78.
5. Magiorakos AP, Burns K, Rodriguez Baño J, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrob Resist Infect Control. 2017; 6: 113.
6. NIJZ. Karbapenemaze – proti antibiotikom odporne bakterije z encimi ESBL in/ali karbapenemazami. [citirano 2023 Nov 20]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/nalezljive-bolezni-od-a-do-z/karbapenemaze-proti-antibiotikom-odporne-bakterije-z-encimi-esbl-in-ali-karbapenemazami/>.