

# **Co to są patogeny alarmowe i dlaczego są tak niebezpieczne?**

## **Patogeny alarmowe (czynniki alarmowe)**

- **drobnoustroje wielolekooporne (brak opcji terapeutycznych!)**
- **powodują zakażenia zagrażające życiu**
- **łatwo rozprzestrzeniające się (bezobjawowa kolonizacja!)**
- **duży potencjał epidemiologiczny**
- **najbardziej niebezpieczne wielooporne pałeczki Gram-ujemne (wytwarzające  $\beta$ -laktamazy oraz karbapenemazy typu KPC, MBL (NDM-1), OXA-48)**

## Lista patogenów alarmowych:

- gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) oporny na metycylinę (**MRSA**) lub glikopeptydy (**VISA** lub **VRSA**) lub oksazolidynony
- enterokoki (*Enterococcus* spp.) odporne na glikopeptydy (**VRE**) lub oksazolidynony;
- pałeczki Gram-ujemne *Enterobacteriaceae* spp. wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (np. **ESBL**, **AMPc**, **KPC**) lub odporne na karbapenemy lub inne dwie grupy leków lub polimyksyny;
- pałeczka ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) oporna na karbapenemy lub inne dwie grupy leków lub polimyksyny;
- pałeczki niefermentujące *Acinetobacter* spp. odporne na karbapenemy lub inne dwie grupy leków lub polimyksyny;
- szczepy chorobotwórcze laseczki beztlenowej *Clostridium difficile* oraz wytwarzane przez nie toksyny A i B;
- laseczka beztlenowa *Clostridium perfringens*;
- dwoinka zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*) oporna na cefalosporyny III generacji lub penicylinę;
- grzyby *Candida* odporne na flukonazol lub inne leki z grupy azoli lub kandyn;

**W Polsce problem walki z antybiotykoopornością powiązany jest m.in. z:**

- **ustawą o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi**
- **rozporządzeniem w sprawie listy czynników alarmowych, rejestrów zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala.**

**Dokumenty te regulują obowiązki dotyczące organizacji działań epidemiologicznych oraz wymieniają listę patogenów alarmowych podlegających raportowaniu i rejestracji.**

**Ustawa o zdrowiu publicznym z września 2015 r. w wykazie zakażeń i chorób zakaźnych w punkcie zakażeń szpitalnych uzupełniona została o „zakażenia czynnikami chorobotwórczymi opornymi na antybiotyki kluczowe dla leczenia”.**

## W Polsce sa izolowane !

- **MDR** (multidrug-resistant) – szczepy odporne na co najmniej 3 grupy antybiotyków
- **XDR** (extensively drug-resistant) – szczepy odporne przynajmniej na jeden preparat ze wszystkich grup antybiotyków
- **PDR** (pandrug-resistant) – szczepy odporne na wszystkie preparaty ze wszystkich grup antybiotyków

## Patogeny alarmowe o największym znaczeniu

- *Staphylococcus aureus* (MRSA, VISA, VRSA)
- *Streptococcus pneumoniae* (PRP)
- *Streptococcus pyogenes* (MLS)
- *Enterococcus spp* (HLAR, VRE)
- *Enterobacteriaceae* (ESBL, AmpC, MBL, KPC, NDM-1)
- *Pseudomonas aeruginosa* (ESBL, MBL)
- *Acinetobacter spp* (MBL)
- *Mycobacterium tuberculosis* (MDR)
- *Clostridium difficile*

## **Przyczyny powstawania szczepów wieloopornych**

### **1. Wrodzona skłonność bakterii do zmiany materiału genetycznego**

- **spontaniczne mutacje (jednostopniowe, wielostopniowe)**
- **ruchome elementy genetyczne (plazmidy, transpozony)**

### **2. Naturalna oporność (szczepy niepatogenne mogą być źródłem genów oporności dla bakterii chorobotwórczych np: $\beta$ -laktamaz)**

## Przyczyny powstawania szczepów wieloopornych c.d.

### 3. Niewłaściwie stosowana antybiotykoterapia !

- leczenie infekcji wirusowych antybiotykami!
- leczenie nosicielstwa
- nie przestrzeganie zaleceń terapeutycznych
- błędy pacjenta

**Efekt**



**Wysoka konsumpcja antybiotyków!!!**



# Przyczyny powstawania szczepów wieloopornych

c.d.

## 4. Wpływ środowiska (szpitalnego !)

- selekcja szczepów
- łatwe przenoszenie genów oporności
- kolonizacja chorych
- Brak nadzoru nad antybiotykoterapią

# **Przyczyny powstawania szczepów wieloopornych**

**c.d.**

- 5. Możliwość nieracjonalnego stosowania antybiotyków w weterynarii i rolnictwie**
- 6. Wielooporne szczepy odzwierzęce**

# Cechy mechanizmów oporności u bakterii wieloopornych

- **Krzyżowa oporność na kilka grup antybiotyków**
- **Występowanie równocześnie kilku genów oporności**
- **Ekspresja fenotypowa na wysokim poziomie**
- **Klonalne rozprzestrzenianie się szczepów**
- **Łatwa kolonizację i przeżycie poza organizmem gospodarza**

## Mechanizmy oporności u bakterii wieloopornych o największym znaczeniu epidemiologicznym

- Bakterie Gram-dodatnie

- **gronkowce**

MRSA, MRCNS, MLSB, MSB, VISA, hVISA, VRSA

- **paciorkowce**

= *S. pneumoniae* (PRSP)

= Paciorkowce beta-hemolizujące – MLSB

*S. pyogenes* (wrażliwy na penicylinę!), *S. agalactiae* ..in.

- **enterokoki**

= *Enterococcus* spp. (HLAR, VRE)

***Clostridium difficile*** (zakażenia szpitalne)

## Mechanizmy oporności u bakterii wieloopornych o największym znaczeniu epidemiologicznym c. d.

- Bakterie Gram-ujemne

- pałeczki Gram-ujemne

= *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.,  
*Stenotrophomonas maltophilia*,  
*Burkholderia cepacia*, *Proteus* spp. i inne

**ESBL, AmpC, MBL, KPC, OXA-48**

rozprzestrzenianie się szczepów NDM !!!

= *Haemophilus influenzae* (BLNAR, BLPACP)

## **ESBL (extended-spectrum $\beta$ -lactamase)**

### **$\beta$ -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym**

- **Powodują oporność na wszystkie penicyliny, cefalosporyny (oprócz cefamycyn) i monobaktamy**
- **Większość hamowana jest przez inhibitory: kwas klawulanowy, sulbaktam i tazobaktam (ale pojawiają się szczepy odporne)**

## MBL metalo- $\beta$ -laktamazy

- **Naturalnie odporne:** *Chryseobacterium spp.*, *Flavobacterium spp.*, *Aeromonas hydrophila*, *Stenotrophomonas maltophilia*
- **MBL nie są hamowane przez inhibitory**
- **Rozkładają antybiotyki  $\beta$ -laktamowe**
- **Mogą być odporne i na inne grupy antybiotyków**
- **występują głównie u pałeczek niefermentujących:**
  - *P. aeruginosa* (coraz częściej tylko **kolistyna** pozostaje antybiotykiem mającym zastosowanie w leczeniu)
  - *A. baumannii*
  - MBL występuje również u gatunków z rodziny *Enterobacteriaceae*!

## KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

- $\beta$ -laktamazy klasy A karbapenemazy  
rozkładają wszystkie antybiotyki  $\beta$ -laktamowe  
(nie są hamowane przez inhibitory), mogą również posiadać  
mechanizmy: ESBL+, AmpC, MBL

**przykłady:** *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *Raoultella* spp., *Salmonella enterica*,  
*Enterobacter* spp., *E.coli*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *P.aeruginosa*,  
*P.putida*, *Acinetobacter baumannii*

**(rezerwuar – przewód pokarmowy!)**

- Klonalne (hiperepidemiczne) rozprzestrzenianie się
- W Polsce izolowano pierwsze szczepy - w 2008 roku  
**Pojawienie się szczepu w szpitalu-> konieczne wdrażanie ostrego  
reżimu sanitarno-epidemiologicznego i procedur kontroli zakażeń !**



## **CHLD** carbapenem-hydrolysing class D $\beta$ -lactamases

- **Podgrupa OXA-48** – nabyte karbapenemazy  
*Enterobacteriaceae* – *K.pneumoniae*, *E.coli*, *E.cloacae*...
- **Wysoka oporność na wszystkie antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, wielooporność**
- **zagrożenie epidemiologiczne !**

# Karbapenemazy typu NDM (*New Delhi metallo-beta-lactamas*)

- występowanie: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Proteus* spp. i in...
- **spektrum oporności: wszystkie antybiotyki beta-laktamowe**  
Występują geny oporności również na inne grupy antybiotyków
- leki wykazujące skuteczność kliniczną: **kolistyna, tygecyklina**  
(ale mogą występować szczepy odporne)

# Jak przeciwdziałać narastaniu wielooporności bakterii ?

- **Ograniczenie stosowania antybiotyków** (70-80% zakażenia wirusowe dróg oddechowych, dodawane zwierzętom do pasz)
- **Zróżnicowanie antybiotykoterapii** w zależności od danych epidemiologicznych
- **Monitorowanie pojawiania się mechanizmów oporności i ich rozprzestrzeniania**
- **Ścisłe przestrzeganie reżimu sanitarnego**, szczególnie w przypadku pojawienia się szczepów wieloopornych
- **Stosowanie rekomendacji** do wykrywania mechanizmów oporności i leczenia zakażeń
- **Edukacja personelu medycznego, współpraca mikrobiologa z lekarzem**

# Jak przeciwdziałać narastaniu wielooporności bakterii ?

- Badania przesiewowe przy przyjmowaniu pacjentów
- **Bardzo ważny wywiad !!! – czy pacjent nie był leczony w szpitalu, gdzie było ognisko !!!**
- Kontrolne badania raz w tygodniu w trakcie pobytu
- Identyfikacja szczepu i jego pochodzenia (potwierdzenie molekularne)
- Analiza skuteczności leczenia/antybiotykoterapii

## **Wczesne wykrycie kolonizacji lub nosicielstwa umożliwia:**

- Ograniczenie przenoszenia szczepów na innych pacjentów
- Izolację pacjenta i podjęcie działań ograniczających rozprzestrzenianie się szczepu

# Monitorowanie mikrobiologiczne mapowanie epidemiologiczne

## Tworzenie map mikrobiologicznych

- na podstawie **retrospektywnej analizy wyników posiewów bakteriologicznych**
- analiz obecności (liczby) zidentyfikowanych szczepów i ich fenotypów oporności na antybiotyki
- **Bardzo ważne jest wykrywanie i pilotowanie zmian lekooporności izolowanych szczepów ze szczególnym uwzględnieniem tendencji do wzrostu oporności**

# Przeciwdziałanie narastaniu oporności u bakterii

1997 r - Światowa Organizacja Zdrowia zaliczyła wzrastającą oporność drobnoustrojów na antybiotyki i chemioterapeutyki do największych zagrożeń w dziedzinie zdrowia publicznego

1998 r – **uchwała Unii Europejskiej zobowiązuje rządy krajów członkowskich i stowarzyszonych do:**

- organizowania międzynarodowych programów monitorowania oporności drobnoustrojów na antybiotyki i chemioterapeutyki
- zapobiegania rozprzestrzeniania się szczepów opornych
- promocji racjonalnej profilaktyki i terapii zakażeń
- Narodowy Program Ochrony Antybiotyków w Polsce  
[www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)
- **18 listopad** - Europejski Dzień Wiedzy o Antybiotykach