

dr n. med. Andrzej Trybusz, mgr Karolina Magdziarz, mgr Katarzyna Jekielek
Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Poznaniu

**OPORNOŚĆ NA ANTYBIOTYKI β -LAKTAMOWE.
AKTUALNA SYTUACJA DOTYCZĄCA *Klebsiella pneumoniae* NDM+
W WIELKOPOLSCE**

Streszczenie

Nieustający wzrost oporności bakterii na antybiotyki w leczeniu stanowi jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych. W ostatnich latach oporność ze względu na produkcję β -laktamaz rośnie w znaczącym tempie. Występowanie licznych mechanizmów oporności KPC+, MBL+ i OXA-48+ powoduje, że bakterie te nagminnie wykazują wielooporność (MDR – Multi Drug Resistance) lub rozszerzoną wielooporność (XDR – Extensive Drug Resistance). Pojawiają się również doniesienia o izolowaniu szczepów opornych na wszystkie dostępne antybiotyki (PDR – Pan Drug Resistance).

W 2014 roku zidentyfikowano szczep *K. pneumoniae* NDM+ u 146 pacjentów hospitalizowanych w 7 różnych szpitalach na terenie woj. wielkopolskiego. W wyniku podjętych działań przeciwepidemicznych, liczbę tę ograniczono w 2015 roku do 10 pacjentów.

Słowa kluczowe: β -laktamaza, ESBL, karbapenemazy, *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*

Abstract

The constant increase in bacterial resistance to antibiotics in hospital treatment is one of the most serious health problems. In recent years, the resistance due to the production of β - lactamases growing at a significant rate. The presence of numerous mechanisms of resistance in strains KPC+ MBL+ and OXA-48+ causes that these strains routinely show resistance (MDR - Multi Drug Resistance) or extended resistance (XDR - Extensive Drug Resistance). There are also reports of the isolation of strains resistant to all available antibiotics (PDR - Pan Drug Resistance) .

In 2014, we identified a strain of *K. pneumoniae* NDM + in 146 hospitalized patients in 7 different hospitals in the province Wielkopolska. As a result of actions taken against the epidemic, this number reduced to 10 patients in 2015.

Key words: β – lactamase, ESBL, carbapenemase, *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*

Wstęp

Oporność na antybiotyki to problemy współczesnej medycyny wynikający m.in. z nadmiernego rozszerzania wskazań do ich stosowania.

Oporność bakterii może być naturalna (charakterystyczna dla danego gatunku) lub nabyta (charakterystyczna dla danego szczepu drobnoustroju). Oporność naturalna może wynikać z braku w komórkach danego gatunku miejsca docelowego dla leku. Nie stanowi ona poważnego problemu klinicznego. Problem wzrasta, gdy skutek zmian genetycznych dochodzi np. do podwyższenia poziomu ekspresji naturalnych genów oporności i powstania szczepów opornych na leczenie, przy czym wówczas mamy do czynienia z opornością nabytą [8].

Na oporność bakterii względem antybiotyków składa się 5 podstawowych przyczyn:

- inaktywacja enzymatyczna antybiotyków,
- zmiany strukturalne miejsca działania leku,
- zastąpienie oryginalnego miejsca docelowego nową cząsteczką, pozbawioną powinowactwa do leku,
- zmniejszenie przepuszczalności osłon komórkowych dla antybiotyku,
- aktywne wypompowywanie leku z komórki [9].

Antybiotyki to naturalne substancje wytwarzane przez bakterie i grzyby, które mają zdolność hamowania procesów życiowych drobnoustrojów chorobotwórczych. Oprócz antybiotyków naturalnych, mogą one być także produktami półsyntetycznymi (naturalny produkt wyjściowy, pochodne uzyskane drogą chemicznej modyfikacji) lub syntetycznymi (odtworzenie struktury naturalnej). Antybiotyki mogą działać bakteriostatycznie i fungistycznie oraz bakterio- i grzybobójczo.

Antybiotyki β -laktamowe są największa i najbardziej zróżnicowaną grupą antybiotyków używaną do leczenia niemal wszystkich rodzajów zakażeń o rozległej etiologii [7].

Praktyczne znaczenie mają cztery typy β -laktamów:

- penicyliny,
- cefalosporyny,
- monobaktamy,
- karbapenemy.

Mechanizm działania antybiotyków β -laktamowych polega na inhibicji kluczowych enzymów biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Komórki bakterii o osłabionej strukturze ściany komórkowej ulegają lizie, przez co β -laktamy zaliczane są do antybiotyków o działaniu bakteriobójczym.

Wydaje się, że najważniejszym mechanizmem oporności na antybiotyki β -laktamowe jest wytwarzanie przez bakterie β -laktamaz, czyli specyficznych enzymów katalizujących hydrolizę

pierścienia β -laktamowego w cząsteczce leku. Wraz z wprowadzeniem do leczenia β -laktamów pojawiły się nowe β -laktamazy (nabyte), wcześniej nieobserwowane u bakterii danego gatunku.

Obecnie znanych jest ponad 1150 β -laktamaz, które na podstawie różnic strukturalnych dzielone są na 4 klasy (klasyfikacja wg Ambler'a, 1980) – do klasy A, C i D należą serynowe β -laktamazy, a do klasy B -metalo-beta-laktamazy. Równie popularna co klasyfikacja wg Ambler'a jest klasyfikacja wg Busch'a (1995) dzieląca te enzymy na 4 grupy (1, 2, 3, 4), dokonana w oparciu o różnice funkcjonalne [1,3].

Najważniejsze grupy β -laktamaz nabytych:

- ESBL – enzymy zdolne do hydrolizy wszystkich penicylin, cefalosporyn, monobaktamów,
- Cefalosporynazy AmpC – rozkładają wszystkie penicyliny i cefalosporyny
- Karbapenemazy – rozkładają wszystkie penicyliny i cefalosporyny I generacji
 - klasy A - KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*)
 - klasy B - MBL (*Metallo- β - lactamases*), MBL-NDM-1 (*New Delhi metallo- β - lactamase*)
 - klasy D – OXA-48
 -

I. Sytuacja epidemiologiczna KPC, MBL, MBL-NDM-1, OXA-48

W związku z :

- rozprzestrzenieniem się w Polsce pałeczek *Enterobacteriaceae* (zwłaszcza *Klebsiella pneumoniae*) wytwarzających β -laktamazy typu KPC,
- pojawieniem się w Polsce szczepów wytwarzających β -laktamazy MBL,
- pojawieniem się w Polsce szczepów wytwarzających MBL-NDM-1 oraz β -laktamazy typu OXA-48 (napływających ostatnio do wielu krajów UE),

wymagane jest podejmowanie natychmiastowych działań zapobiegających ich rozprzestrzenianiu się.

Występowanie licznych mechanizmów oporności KPC+, MBL+ i OXA-48+ powoduje, że bakterie te nagminnie wykazują wielooporność (MDR – Multi Drug Resistance) lub rozszerzoną wielooporność (XDR – Extensive Drug Resistance). Pojawiają się również doniesienia o izolowaniu szczepów opornych na wszystkie dostępne antybiotyki (PDR – Pan Drug Resistance) [4,5].

KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*)

- izolowana od 1996r. po raz pierwszy w USA, później w Izraelu i Grecji,
- w 2008r. zidentyfikowana w Polsce,

- do chwili obecnej ponad 50 polskich podmiotów wykonujących działalność leczniczą (szpitale, domy opieki społecznej, przychodnie, stacje dializ itp.) odnotowało pojawienie się szczepów KPC,
- szczepy KPC są wielooporne na antybiotyki (głównie penicyliny, cefalosporyny),
- rozprzestrzenia się klonalnie,
- do dziś wykryto 12 szczepów,
- posiada najszersze spektrum substratowe ze wszystkich β – laktamaz.

MBL (*Metallo - β - lactamases*)

- po raz pierwszy pojawiły się w 1988r. w Japonii,
- w 2001r. pojawiły się w Europie (Grecja, Hiszpania),
- najbardziej wyspecjalizowane i najaktywniejsze karbapenemazy,
- nie rozkładają monobaktamów,
- w Polsce po raz pierwszy pojawiły się w 2011r.

MBL NDM -1 (*New Delhi Metallo - β - lactamases*):

- po raz pierwszy pojawiły się w 2010 w Szwecji, u pacjenta, który wcześniej był hospitalizowany w Indiach, następnie stwierdzono je we Francji, Holandii, Niemczech,
- szczepy NDM – 1 są wysoce odporne na antybiotyki,
- pierwszy przypadek infekcji szczepem *E. coli* NDM-1 w Polsce zidentyfikowano w 2011r. na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej w szpitalu w Warszawie u pacjenta przetransportowanego z Kongo (zgon z powodu niewydolności wielonarządowej),
- pierwszy przypadek infekcji szczepem *K. pneumoniae* NDM-1 w Polsce zidentyfikowano w 2012r. w szpitalu w Poznaniu [2].

Klebsiella pneumoniae jest rodzajem Gram-ujemnej bakterii, która może powodować różnego rodzaju zakażenia szpitalne, w tym zapalenie płuc, zakażenia krwi, ran lub zakażenia miejsca operowanego i zapalenie opon mózgowych. *Klebsiella* może wytwarzać karbapenemazy, w tym typ NDM+. Należący do grupy patogenów bakteryjnych dysponujących jednym z najmniej bezpiecznych z dotychczas rozpoznanych mechanizmów oporności na antybiotyki. *Klebsiella* jest normalnie obecna w ludzkich jelitach (gdzie nie powoduje choroby). Występuje również w ludzkim kale.

Zagrożenie związane z pojawieniem się szczepu *Klebsiella pneumoniae* NDM+ wynika z możliwości wystąpienia:

- pełnej oporności na wszystkie dostępne antybiotyki, co zostało potwierdzone w badaniach wykonanych w laboratoriach mikrobiologicznych,

- szybkiej transmisji wśród leczonych w szpitalu pacjentów, jak również w domach opieki, zakładach rehabilitacyjnych a z czasem całej populacji województwa,
- łatwej transmisji genów oporności kodujących NDM do innych drobnoustrojów powodujących częste zakażenia w całej populacji np. *Escherichia coli* [6].

II. Główne przedsięwzięcia wynikające z zaleceń Ministra Zdrowia dotyczących postępowania i sporadycznych ognisk epidemicznych.

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*.

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).

W przypadku potwierdzenia wykrycia szczepu wytwarzającego KPC lub inną karbapenemazę zaleca się:

- niezwłoczną izolację chorego zakażonego lub skolonizowanego,
- niezwłoczne przeprowadzenie badania przesiewowego polegającego na pobraniu wymazów okołoodbytnicznych u pacjentów przebywających na tym samym oddziale co pacjent zakażony lub skolonizowany lub będący pod opieką tego samego personelu,
- przeprowadzenie wywiadu epidemiologicznego,
- niezwłoczne zgłoszenie wykrycia szczepu wytwarzającego KPC lub inne karbapenemazy do Państwowego Powiatowego Inspektora Sanitarnego.

Zespół ds. kontroli zakażeń szpitalnych prowadzi stałe monitorowanie przestrzegania zasad izolacji kontaktowej oraz innych procedur zapobiegających rozprzestrzenianiu się szczepów wytwarzających KPC lub inne karbapenemazy.

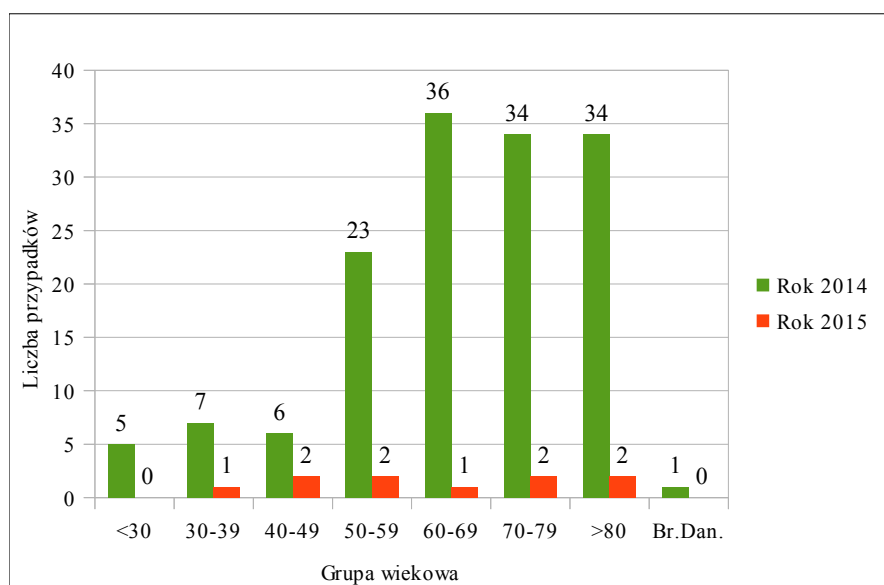
W przypadku wypisywania do domu, zakładu opieki długoterminowej lub przenoszenia do innego podmiotu wykonującego działalność leczniczą pacjenta ze szczepem wytwarzającym KPC lub inne karbapenemazy w jego karcie informacyjnej, w rubryce „rozpoznanie” należy bezwzględnie umieścić informację o stwierdzeniu zakażenia lub kolonizacji takim szczepem. Nie należy stosować antybiotyków w przypadku jedynie kolonizacji [10].

III. Sytuacja Epidemiologiczna w woj. wielkopolskim.

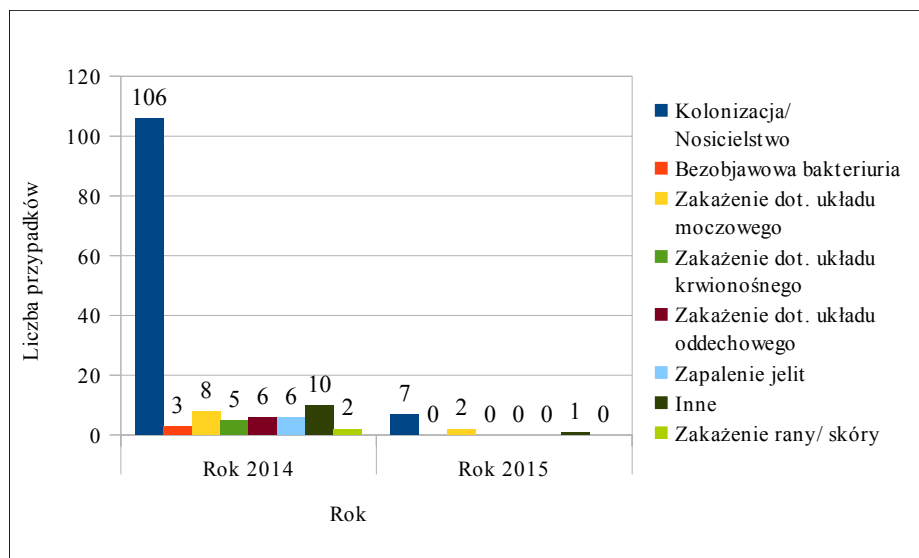
Z danych rejestru prowadzonego przez Oddział Epidemiologii Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Poznaniu, wynika, iż:

- w 2014 roku zidentyfikowano szczep *K. pneumoniae* NDM+ u 146 pacjentów hospitalizowanych w 7 różnych szpitalach na terenie woj. wielkopolskiego i 1 Domu Pomocy Społecznej.
- W 2015 roku zidentyfikowano szczep *K. pneumoniae* NDM+ u 10 pacjentów hospitalizowanych w 6 różnych szpitalach na terenie powiatu poznańskiego.

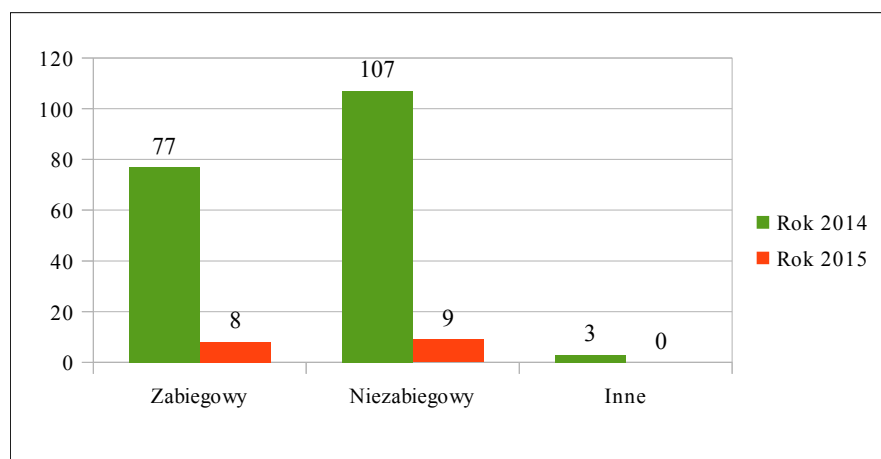
Wykres 1. Ilość nowych przypadków *K. pneumoniae* NDM+ w latach 2014 - 2015 według poszczególnych grup wiekowych.



Wykres 2. Ilość nowych przypadków *K. pneumoniae* NDM+ w latach 2014 - 2015 według postaci zakażenia lub nosicielstwa.



Wykres 3. Ilość nowych przypadków *K. pneumoniae* w latach 2014 - 2015 według specjalności oddziału.



Wykres 4. Ilość nowych przypadków *K. pneumoniae* NDM+ w latach 2014 - 2015 według oddziałów hospitalizacji.

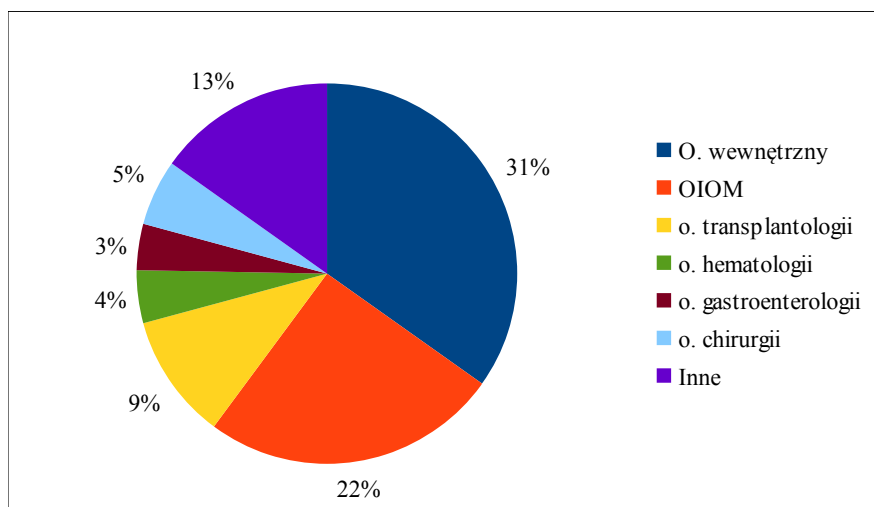


Tabela 1. Wiedza o stanie zdrowia pacjentów z rozpoznaniem *K. pneumoniae* w momencie zgłoszenia do WSSE w Poznaniu.

Rok	Wypis do domu	Wypis do innej placówki	Nadal hospitalizowany	Zgon	Pensjonariusz DPS	Brak danych
2014	90	6	5	41	2	2
2015	4	0	0	4	0	2

IV. Działania podjęte w Wielkopolsce.

W roku 2014 prognozowano, iż w przypadku braku podjęcia skoordynowanych działań ograniczających rozprzestrzenianie szczepów NDM+ na terenie Wielkopolski w ciągu najbliższych lat będzie co roku identyfikowane od kilkuset do kilku tysięcy zakażeń niemożliwych do wyleczenia.

Dzisiaj widzimy, że poprzez natychmiastowe wdrożenie Rekomendacji Ministra Zdrowia z roku 2012 pt. „Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku identyfikacji w podmiotach wykonujących działalność leczniczą szczepów bakteryjnych *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy typu KPC, MBL, lub OXA-48” oraz szeregu działań podjętych przez WSSE w Poznaniu udało się skutecznie ograniczyć rozprzestrzenianie się NDM+ na terenie Wielkopolski.

Wielkopolski Państwowy Wojewódzki Inspektor Sanitarny powołał Zespół do spraw ograniczenia rozprzestrzeniania się *Klebsiella pneumoniae* wytwarzających karbapenemazy typu NDM na terenie Wielkopolski w składzie:

- Zastępca Wielkopolskiego Państwowego Wojewódzkiego Inspektora Sanitarnego,
- Kierownik Oddziału Epidemiologii WSSE w Poznaniu,
- Kierownik Laboratorium Mikrobiologii i Parazytologii WSSE w Poznaniu,
- Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Pielęgniarstwa Epidemiologicznego,
- Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Mikrobiologii Lekarskiej,
- Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Chorób Zakaźnych,
- Przewodniczący Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych: Szpital Kliniczny - UM Poznań,
- Kierownik Laboratorium Mikrobiologicznego Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego w Poznaniu,
- Kierownik Oddziału Zdrowia Wydziału Polityki Społecznej i Zdrowia Urzędu Wojewódzkiego w Poznaniu.

Pierwsze posiedzenie Zespołu odbyło się 15.09.2014 r., na którym ustalono, iż :

- konieczne jest zgłaszanie każdego przypadku wystąpienia *Klebsiella pneumoniae* wytwarzającego karbapenemazy typu NDM do odpowiednich PSSE woj. wielkopolskiego,
- Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Poznaniu prowadzić będzie rejestr wszystkich zgłoszonych przypadków zachorowań, na podstawie którego ocenia sytuację epidemiologiczną,
- opracowana zostanie ankieta (druk zgłoszeniowy), która na bieżąco wypełniana będzie przez szpital, w przypadku zgłoszenia rozpoznania NDM+ do Państwowej Inspekcji Sanitarnej woj. wielkopolskiego – dostępna na stronie internetowej WSSE w Poznaniu,
- przygotowane zostaną materiały informacyjne dla personelu medycznego oraz pacjentów, które zostaną rozdyskrebowane przez Izby Lekarskie, Izby Pielęgniarskie, Wielkopolski Urząd Wojewódzki w Poznaniu, Państwową Inspekcję Sanitarną województwa wielkopolskiego oraz Narodowy Fundusz Zdrowia - dostępne również na stronie internetowej WSSE w Poznaniu <http://wsse-poznan.pl/>
- wystosowane zostanie pismo do dyrektorów wszystkich szpitali z terenu woj. wielkopolskiego, w których notowano przypadki *Klebsiella pneumoniae* wytwarzającego karbapenemazy typu NDM z prośbą o informację jak realizowane są zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej z 2012 roku dotyczące postępowania w przypadku zachorowań sporadycznych i ognisk epidemicznych wywołanych przez Gram ujemne pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*,
- ustalono, iż pacjenci z dodatnimi wynikami będą mogli zasięgnąć konsultacji w Zakładzie Mikrobiologii Lekarskiej UM w Poznaniu,
- ustalono wykaz laboratoriów wykonujących testy potwierdzenia *Klebsiella pneumoniae* NDM,

- wyznaczone zostaną dwa Zakłady Opiekuńczo-Lecznicze i jeden Dom Pomocy Społecznej z terenu miasta Poznania, do których najczęściej kierowani są pacjenci po leczeniu szpitalnym, w których przeprowadzone zostaną badania przesiewowe wśród pensjonariuszy w celu zorientowania się na jakim poziomie kształtuje się nosicielstwo patogenu. Badania wykonane zostaną w Laboratorium Mikrobiologii i Parazytologii WSSE w Poznaniu.

Wszystkie ustalenia Zespołu zostały wdrożone, a ich wykonanie monitorowane było przez jego członków. Przebadano 115 pacjentów z wytypowanych przez zespół podmiotów leczniczych, zamieniając jeden ZOL na Szpital Rehabilitacyjny (34-DPS, 24-ZOL, 57-Szpital Rehabilitacyjny). Tylko w 2 przypadkach stwierdzono próby dodatnie. Dodatkowo wykonano 2 badania płatne u osób prywatnych – wynik prób negatywny.

V. Zakończenie.

Na podstawie liczby identyfikowanych szczepów *Klebsiella pneumoniae* w 2014 roku (146) prognozowano, iż w przypadku braku podjęcia skoordynowanych działań ograniczających rozprzestrzenianie szczepów NDM+ na terenie Wielkopolski w ciągu najbliższych lat będzie co roku identyfikowane od kilkuset do kilku tysięcy zakażeń niemożliwych do wyleczenia.

Dzisiaj widzimy, że poprzez natychmiastowe wdrożenie Rekomendacji Ministra Zdrowia z roku 2012 pt. „Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku identyfikacji w podmiotach wykonujących działalność leczniczą szczepów bakteryjnych *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy typu KPC, MBL, lub OXA-48” oraz szereg działań podjętych przez WSSE w Poznaniu udało się skutecznie ograniczyć rozprzestrzenianie się NDM+ na terenie Wielkopolski.

Istotną rolę w zmniejszeniu liczby zachorowań miała działalność Zespołu do spraw ograniczenia rozprzestrzeniania się *Klebsiella pneumoniae* wytwarzających karbapenemazy typu NDM na terenie Wielkopolski powołanego przez Wielkopolskiego Państwowego Inspektora Sanitarnego.

VI. Bibliografia

1. Ambler, R. P., A. F. Coulson, J. M. Frere, J. M. Ghuysen, B. Joris, M. Forsman, R. C. Levesque, G. Tiraby, and S. G. Waley. A standard numbering scheme for the class A β -lactamases. *Biochem*, 1991, s. 269-70.
2. Baraniak A., Grabowska A., Izdebski R., Fiett J., Herda M., Bojarska K., Żabicka D., Kania-Pudło M., Młynarczyk G., Żak-Puławska Z., Hryniewicz W., Gniadkowski M., The KPC-PL Study Group. Molecular characteristics of KPC-producing *Enterobacteriaceae* at the early stage of their dissemination in Poland, 2008-2009, *Antimicrob. Agents Chemother.*, s. 5493-5499.
3. Bush, K., Jacoby G. A., and Medeiros A. A.. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, s.1211-33.
4. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended spectrum β – lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin. Microbiol.Infect.*, 2001, s. 597-608.
5. Hryniewicz W. 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 wytwarzających karbapenemazy typu KPC, MBL lub OXA-48. 2012 www.antybiotyki.edu.pl
6. Kitchel B., Rasheed J.K., Endimiani A., Hujer A.M., Anderson K.F., Bonomo R.A., Patel J.B. Genetic factors associated with elevated carbapenem resistance in KCP-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, s. 4201-4207.
7. Livermore D.M. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995, s. 557-584.
8. Livermore D.M., Williams J.D. β -Lactams: Mode of Action and Mechanism of Bacterial Resistance (w) *Antibiotics in Laboratory Medicine*, wyd. 4, red. V. Lorian, Williams & Wilkins, USA, 2000, s.502.
9. Markiewicz Z., Kwiatkowski A. Bakterie, antybiotyki, lekooporność., 2001.
10. Zalecenia Ministra Zdrowia dotyczące postępowania w przypadku zachorowań i sporadycznych ognisk epidemicznych wywołanych przez Gram-ujemne pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*,
http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/1_zaleceniaogniskepid_20120717.pdf