

**Ghid privind *Enterobacteriaceae* producătoare de carbapenemaze:
diagnosticul, prevenirea transmiterii interumane și tratamentul infecțiilor
produse**

Autori:

Gabriel-Adrian Popescu

Irina Codita

Edit Szekely

Roxana Serban

Gabriel Ruja

Daniela Tălăpan

Rezumat

- Laboratoarele clinice ar trebui să aibă capacitatea de a se orienta asupra posibilității ca o enterobacterie să fie producătoare de carbapenemaze (CPE); în cazul unei asemenea suspiciuni este necesar să poată trimite tulpina unui laborator de referință pentru testări suplimentare confirmatorii
- Testarea sensibilității unei tulpini prezumat CPE ar trebui efectuată la toate antibioticele (AB) potențial active (de rezervă și de salvare)
- Confirmarea unei tulpini drept CPE are o importanță epidemiologică majoră; ea nu este însă necesară pentru tratamentul unei infecții determinată de respectiva bacterie
- Diferența dintre portajul de CPE și infecția cu CPE este dată de absența manifestărilor clinice și/sau biologice în prima situație, respectiv prezența lor în cea de a doua.
- Pentru portaj poate fi uneori necesară decontaminarea pacientului și profilaxie perioperatorie adaptată, în timp ce infecțiile impun tratament medical
- Portajul CPE se evaluează doar la categorii specifice de pacienți sau de personal medical - **nu se recomandă o testare generalizată!**
- Recoltările pentru evidențierea portajului CPE se efectuează din materii fecale (tampon rectal).
- Utilizarea judicioasă a AB în infecții CPE include utilizarea preferențială a AB „urinare” active pentru infecții urinare joase/bacteriurii asimptomatice
- În infecțiile sistemice cu CPE se utilizează AB active *in vitro*; se preferă AB de prima linie sau de rezervă înaintea utilizării AB de salvare (colistin, tigeciclină)
- În absența unui AB activ se pot încerca asocieri de AB sinergice
- Nu orice asociere de AB care include carbapeneme este sinergică asupra CPE (la valori ale CMI mai mari de 16 mg/L pentru meropenem sau imipenem nu mai există sinergie); de aceea este utilă testarea CMI pentru carbapeneme în cazul tulpinilor de enterobacterii multirezistente la AB
- Limitarea incidenței infecțiilor cu CPE se bazează pe utilizarea judicioasă a antibioticelor (în special carbapeneme), respectarea precauțiilor standard (în special spălarea corectă a mâinilor), curățenie și dezinfecție în unitatea sanitară cu gruparea pacienților cu infecții/portaj CPE și îngrijirea acestora de personal suficient și special dedicat.
- Pacientul sau purtătorul de CPE trebuie informat asupra semnificației acestei situații și a măsurilor pe care trebuie să le ia atât el cât și aparținătorii
- Un sistem eficient de supraveghere al infecțiilor determinate de CPE poate contribui la limitarea dimensiunilor acestei probleme

Scop

- Creșterea nivelului de conștientizare a urgenței acestei probleme în rândul comunității medicale și în populația generală
- Diseminarea recomandărilor privind prevenirea, identificarea și limitarea răspândirii CPE

Motivație

Carbapenemele (imipenem, meropenem, doripenem și ertapenem) sunt antibiotice de salvare pentru tratamentul infecțiilor produse de bacili gram-negativi multirezistenți la antibiotice, mai ales enterobacterii producătoare de ESBL sau bacili non-fermentativi: *P. aeruginosa*, *A. baumannii* (pentru aceștia cu excepția ertapenemului). Din păcate, utilizarea carbapenemelor a determinat apariția de *Enterobacteriaceae* rezistente față de acestea; ulterior, nivelul crescut de utilizare al carbapenemelor ca și insuficiența măsurilor de prevenire a transmiterii interumane a germenilor a facilitat în diverse regiuni geografice/unități sanitare creșterea incidenței infecțiilor/colonizărilor cu bacili gram-negativi nonfermentativi rezistenți la carbapeneme cât și cu CPE. Principala îngrijorare legată de urgența acestor tulpini bacteriene este creșterea dificultății de a trata infecțiile severe cauzate de acestea (inclusiv infecții cu risc de deces), întrucât foarte puține antibiotice rămân active împotriva lor; de multe ori rezistența acestor tulpini este completă față de beta-lactamine și se asociază cu rezistență la alte clase de antibiotice. Rata deceselor în infecții sistemice determinate de CPE atinge 40%-50%. Situația este cu atât mai îngrijorătoare cu cât extrem de puține antibiotice potențial active sunt în curs de testare pentru a fi utilizate în practica medicală. Dintre problemele actuale de rezistență bacteriană, cea mai severă din punctul de vedere al sănătății publice este CPE deoarece mecanismul de rezistență este ușor transferabil de la o bacterie la alta, iar enterobacteriile nu sunt implicate doar în infecții nosocomiale, cel mai adesea ele generând de fapt infecții comunitare; fenomenul de "aclimatizare" în comunitate al enterobacteriilor cu mecanisme de rezistență la antibiotice apărute în mediu spitalicesc a fost deja descris în cazul *E. coli* producătoare de ESBL (CTX-M15) și el se poate repeta pentru bacteriile producătoare de carbapenemaze.

Enterobacteriaceae sunt bacili gram-negativi, mulți dintre ei făcând parte în mod curent din microbiota umană intestinală normală. Cel mai adesea sunt descrise infecții sau colonizări determinate de *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, și *Serratia*. Rezistența *Enterobacteriaceae*lor la carbapeneme poate fi intrinsecă (cum este cazul *Proteus*

spp., *Providencia spp.*, și *Morganella spp.* față de imipenem) sau dobândită, determinată de:

- Producerea unei beta-lactamaze de tipul ESBL sau AmpC asociată cu scăderea pătrunderii antibioticului în celula bacteriană (perturbarea funcționării porinelor): acest mecanism afectează mai ales activitatea ertapenemului. Impactul epidemiologic al acestui mecanism este redus, deoarece respectiva subpopulație bacteriană are un ritm redus de multiplicare.
- Producția de carbapenemaze: este de regulă asociată cu multirezistență la antibiotice. Inițial cunoscută ca modalitate de rezistență cu răspândire clonală asociată unor gene cromozomale, recunoaște o schimbare radicală după anii 1990, când încep să fie detectate carbapenemazele codificate plasmidic, cu transmitere între bacterii aparținând aceleiași specii sau unor specii înrudite. Există mai multe tipuri de carbapenemaze codificate plasmidic, cu distribuție geografică inițial specifică, dar în curs de estompare datorită globalizării; cele mai frecvent întâlnite aparțin următoarelor categorii: metalo-betalactamaze (IMP, VIM și NDM), serin-betalactamaze (KPC) și oxacilinaze (tip OXA-48). Alte carbapenemaze se întâlnesc foarte rar în patologia umană.

Dintre speciile de *Enterobacteriaceae* o atenție sporită trebuie acordată *Klebsiella pneumoniae* și *Escherichia coli* deoarece:

- la aceste specii s-a descris cel mai adesea producerea de carbapenemaze
- au cea mai ridicată incidență ca și agenți etiologici ai infecțiilor umane

Tabel 1 – Modalități de răspândire și principalele zone geografice afectate de enterobacterii producătoare de carbapenemaze (conform (1))

Enzima	Distribuție geografică
NDM	Prezentă la mai multe specii de enterobacterii Descrisă inițial în India și Pakistan și importată în Europa și America (cel mai probabil prin turism medical). Posibilă clonă aparte în Balcani (2).
VIM	Endemică în Grecia
IMP	Cazuri sporadice pretutindeni
KPC	În SUA din 1999. Endemii înalte în Grecia și în Israel.
OXA-48	Endemică în Orientul Mijlociu, Turcia și Africa de Nord

Datele existente privind prezența CPE în România sunt limitate, dar a fost confirmată prezența de tulpini de *K pneumoniae* purtătoare a fiecăreia dintre

principalele carbapenemaze descrise până acum. Utilizarea excesivă a carbapenemelor în spitalele din România, asociată cu precaritatea măsurilor de împiedicare a transmiterii interumane a germenilor rezistenți la antibiotice este demonstrată de nivelurile extrem de mari ale rezistenței la carbapeneme raportate în cadrul EARS-Net pentru anii 2012-2013: în cazul *P. aeruginosa*, de 58%-60% (locul I în Europa), al *A. baumannii*, 81%-85% (locul II-III în Europa) și al *K. pneumoniae* 14%-21% (locul III în Europa) (3).

Tabel 2 – Clasificarea zonelor geografice în raport cu extinderea răspândirii izolatelor bacteriene producătoare de carbapenemaze (4)

Incadrarea epidemiologica	Caracterizare	Stadiu
Zonă indemnă	Nu s-au raportat cazuri	0
Evoluție sporadică	Cazuri izolate, fără legătură epidemiologică	1
Focar spitalicesc unic	Cel puțin două cazuri în același spital, cu legătură epidemiologică între ele	2a
Focare spitalicești sporadice	Focare spitalicești cu origine diferită (clone bacteriene diferite), fără transmitere între spitale din aceeași regiune	2b
Răspândire regională	Focare spitalicești legate între ele	3
Circulație interregională	Focare spitalicești legate între ele în regiuni diferite	4
Endemie	Majoritatea spitalelor dintr-o țară îngrijesc cazuri cu origine autohtonă	5

1. Diagnosticul de laborator

Principala problemă legată de identificarea tulpinilor CPE este că uneori valoarea CMI-ului carbapenemelor față de acestea poate fi doar cu puțin mai ridicată față de valorile pentru tulpinile ce nu produc carbapenemaze, ceea ce le permite încadrarea drept susceptibile; de aceea este nevoie de criterii puternice de suspiciune în cazul tulpinilor considerate fenotipic susceptibile. Un criteriu propus este rezistența la celelalte beta-lactamine, dar există situația tulpinilor producătoare de OXA-48 care își păstrează sensibilitatea la cefalosporine.

Capacitatea de diagnostic de laborator este importantă în special în regiunile unde s-au semnalat deja tulpini CPE:

- pentru laboratoarele clinice (de spital) este importantă capacitatea de orientare (screening) asupra tulpinilor CPE care ar trebui să fie evaluată în cadrul controalelor externe de calitate.
- laboratoarele de referință ar trebui să aibă capacitatea de a confirma antibiogramele obținute în laboratoarele clinice, să identifice tipurile de carbapenemaze, să poată tipa izolatele din cadrul focarelor intraspitalicești și să identifice dispersia clonelor relevante.

Nu sunt trimise către laboratoarele de referință următoarele tulpini:

- *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, and *Morganella spp.* cu rezistență joasă doar la imipenem (există un grad de diminuare a sensibilității DOAR față de acesta)
- *Enterobacter spp.* cu rezistență joasă la ertapenem și cefalosporine, dar sensibile la celelalte carbapeneme – aceasta de regulă semnifică prezența AmpC asociată uneori cu absența porinelor
- *Acinetobacter* sau *P. aeruginosa* rezistente la carbapeneme, cu excepția situațiilor în care testul de sinergie imipenem-EDTA indică prezența unei metalo-beta-lactamaze.

Screeningul CPE se realizează efectuând antibiograma difuzimetrică și/sau determinarea CMI (interpretate conform EUCAST sau CLSI). Ertapenemul este cel mai repede afectat în cazul producerii de carbapenemază, dar trebuie avut în vedere că sensibilitatea față de acest antibiotic poate fi diminuată și prin alte mecanisme de rezistență (producere de ESBL și/sau AmpC asociat cu deficiență de porină). Astfel, detectarea producerii de carbapenemază folosind ertapenem are sensibilitate ridicată, însă specificitate redusă. Scăderea susceptibilității față de meropenem se corelează mai bine cu prezența carbapenemazei. Imipenemul este

un mai slab predictor al producerii de carbapenemază, de aceea nu se recomandă testarea doar a acestui carbapenem. Izolatele din infecții severe trebuie testate obligatoriu față de toate carbapenemele disponibile și se recomandă determinarea valorii CMI printr-o metodă de referință (de ex. microdiluții sau E-teste). Există diferențe ale valorilor utilizate de cele două sisteme mari de interpretare a rezultatelor testărilor (EUCAST și CLSI) pentru a considera posibilă prezența carbapenemazelor (screening pozitiv).

a) Diametrele standard și valorile-prag ale CMI (EUCAST) pentru determinarea sensibilității clinice și pentru suspiciunea producerii de carbapenemază.

	CMI (ug/ml)		Diametre (mm)	
	Sensibil	Suspiciune CPE	Sensibil	Suspiciune CPE
Ertapenem (ETP)	≤ 0.5	>0.12	≥25	<25*
Meropenem MEM)	≤ 2	>0.12	≥22	<25
Imipenem (IPM)	≤ 2	>1	≥22	<23

* la tulpinile producătoare de OXA48 au fost descrise diametre de până la 27mm, de aceea, în instituțiile unde aceste tulpini sunt endemice, valoarea de 27 mm poate fi considerată revelatorie pentru riscul de CPE (cu riscul reducerii specificității identificării de CPE) (5)

b) Diametrele standard și valorile-prag ale CMI (CLSI 2015); testarea producerii de carbapenemază se recomandă în cazul în care la unul din carbapeneme rezultatul testării este în categoria non-susceptibil (intermediar sau rezistent)

	CMI (ug/ml)			Diametre (mm)		
	Sensibil	Intermediar	Rezistent	Sensibil	Intermediar	Rezistent
Ertapenem	≤0.5	1	≥2	≥22	19-21	≥22
Meropenem	≤1	2	≥4	≥23	20-22	≥23
Imipenem	≤1	2	≥4	≥23	20-22	≥23

Metode de confirmare fenotipică a producerii de carbapenemază

În cazul în care testele screening sunt considerate pozitive se pot efectua teste de confirmare fenotipică; acestea sunt absolut necesare pentru controlul infecțiilor intraspitalicești, nu însă și pentru decizie terapeutică la un pacient de la care s-a izolat respectiva enterobacterie. Testul Hodge modificat, testul carbaNP sau MALDI TOF sunt folosite pentru confirmarea producerii de carbapenemază, iar combinația de discuri care conțin meropenem singur, meropenem împreună cu diverși inhibitori și temocilină permite diferențierea fenotipică a carbapenemazelor.

1. Testul Hodge modificat arată capacitatea unei tulpini de a hidroliza carbapenemele, fapt observat prin apariția unei indentații în zona de inhibiție a creșterii bacteriene a tulpinii de *E. coli* cu care mediul se însămânțează inițial.

Sensibilitatea maximă este obținută utilizând discuri de 10 µg de ETP, IPM și MEM, însă testul rămâne subiectiv și are o specificitate redusă (în special la tulpinile producătoare de AmpC care dau rezultate slab pozitive) (6).

2. CarbaNP este un test recent descris, în format de plăcuță cu godeuri și se bazează pe o reacție de culoare (indicatorul de pH roșu fenol se schimbă în galben în cazul în care carbapenemul a fost hidrolizat). Acest test a fost descris ca fiind eficient pentru detectarea carbapenemazelor atât la *Enterobacteriaceae* cât și la *Pseudomonas spp.* Necesita preincubarea carbapenemului cu microorganismul de testat însă este gata în mai puțin de 2 ore. Testul poate da un rezultat de tip „DA/NU” și dacă se testează carbapenemele atât singure cât și în prezența inhibitorilor poate fi utilizat pentru atribuirea carbapenemazei uneia din cele 3 clase de beta-lactamaze (serin-, metalo- sau OXA) (7, 8). Înainte de a putea fi recomandat ca metodă de diagnostic acest test necesită validare prin determinarea sensibilității pentru fiecare tip de carbapenemază și a specificității în cazul tulpinilor producătoare de cantități mari de AmpC.

3. MALDI TOF este tot mai frecvent disponibil în laboratoarele de diagnostic și are capacitatea de a detecta producerea de carbapenemaze. Aparatul detectează modificările de masă care urmează hidrolizei moleculei de carbapenem. Testarea se realizează în mai puțin de 4 ore (9). Testul furnizează un rezultat de tip „DA/NU”; la fel ca în cazul carbaNP necesită validare înainte de a putea fi recomandat ca metodă de diagnostic.

4. Studiul sinergiei carbapenemelor cu diverse substanțe (10):

a) sinergia carbapenem-acid boronic identifică carbapenemazele serinice tip KPC, însă testele pot fi pozitive și în cazul producerii de beta-lactamaze tip AmpC. Diferențierea între acestea se face pe baza faptului că beta-lactamazele tip AmpC pot fi inhibitate de cloxacilină, dar nu și cele KPC.

b) sinergia carbapenemelor cu EDTA indică prezența metalo-beta-lactamazelor.

c) absența sinergiei cu temocilina și cu celelalte substanțe descrise anterior caracterizează carbapenemazele de tip OXA48; dacă este utilizat discul cu temocilină (disponibil în anumite seturi de testare), se constată o lipsa a zonei de inhibiție a creșterii bacteriene în jurul acestuia.

Metode de confirmare moleculară a producerii de carbapenemaze

În literatură sunt descrise numeroase teste PCR sau RT-PCR, utilizând formatul simplu sau multiplex. Unele dintre acestea sunt disponibile comercial, ca și unele micro-teste care detectează și disting cele „cinci mari tipuri” de carbapenemaze (10).

2. Colonizarea CPE (11, 12)

Factori de risc pentru colonizarea/infecția cu CPE

Riscul este maxim pentru pacienții care

- au fost anterior purtători de CPE (ultimele 12 luni)
- au fost îngrijiți în ultimele 12 luni fie în aceleași saloane cu pacienți infectați/colonizați cu CPE, fie de către personalul care i-a îngrijit pe aceștia.

Alți factori de risc:

- internare în spitale cu prevalență semnificativă a CPE, mai ales dacă a fost o internare prelungită sau dacă pacientului i s-au efectuat multiple proceduri invazive (montare de catetere venoase, tuburi de dren, sonde urinare...)
- tratamentul antibiotic recent, mai ales carbapeneme, dar și alte antibiotice (corelație descrisă pentru cefalosporine, chinolone, piperacilină, metronidazol)

Căile de transmitere interumană a CPE

- a. Transmiterea are loc prin contact direct cu persoane infectate sau colonizate, în special cu tegumentele contaminate sau cu dejecții (scaunul contaminat); în mediu spitalicesc, principala modalitate este reprezentată de mâinile personalului medical.
- b. În același timp, contaminarea cu *Enterobacteriaceae* se poate produce de pe suprafețe inerte cum ar fi marginile patului persoanei contaminate sau tastatura calculatorului utilizat de aceasta.

Durata de colonizare poate fi îndelungată, chiar dacă la testări succesive nu se evidențiază de fiecare dată prezența CPE.

Atitudinea față de pacientul colonizat cu CPE

- Izolare pe toată durata internării
- Nu necesită tratament antibiotic sistemic pentru respectiva colonizare
- Decolonizarea nu este în general recomandată, nici cea cutanată, nici cea intestinală (administrarea de antibiotice de rutină la pacienții colonizați CPE, prin selecția de noi mecanisme de rezistență va reduce și mai mult numărul alternativelor terapeutice pentru infecțiile CPE)

- Decontaminarea perioperatorie se admite în caz de intervenție pe tubul digestiv sau pe tractul urinar la pacienți colonizați CPE la respectivul nivel; vor fi utilizate antibiotice active
- se va explica pacientului necesitatea igienei corecte a mâinilor, mai ales dacă pacientul are diaree sau incontinență de materii fecale

3. Infecții cu CPE

Tablouri clinice

Enterobacteriaceae determină numeroase sindroame infecțioase comunitare și nosocomiale, precum infecții urinare, pneumonii, septicemii, infecții ale plăgii postoperatorii. Infecțiile cu tulpini CPE sunt mai dificil de tratat și au o severitate sporită; în prezent ele survin mult mai frecvent ca infecții nosocomiale, la pacienți cu spitalizări prelungite, cărora li s-au efectuat anumite manopere invazive (intervenții pe tractul digestiv inferior, intervenții urologice sau montare de cateter urinar, cateterizare venoasă centrală sau ventilație mecanică). Există persoane colonizate cu CPE (în special din rândul celor care au fost spitalizați și cu un grad de imunodepresie) care nu necesită tratament ci doar profilaxie adecvată perioperatorie și măsuri de control al infecțiilor în caz de spitalizare.

Tratamentul infecțiilor determinate de CPE

Majoritatea tulpinilor CPE au rezistență extinsă la antibiotice.

B-Lactamine: de regulă există rezistență față de toate beta-lactaminele, totuși:

1. ceftazidima, cefotaxima și aztreonamul sunt active asupra enterobacteriilor care produc OXA-48 (13); activitatea lor poate fi compromisă de sinteza concomitentă de AmpC sau de ESBL, cum se întâmplă frecvent
2. aztreonamul rezistă acțiunii metalobetalactamazelor (inclusiv IMP, VIM și NDM); activitatea sa poate fi compromisă de sinteza concomitentă a altor enzime cum ar fi de ESBL sau AmpC.
3. Carbapenemele pot conserva eficiența clinică în cazul infecțiilor determinate de CPE care au un nivel redus de rezistență față de acestea (rezultatul testării plasează tulpina în categoria „sensibil”).

Aminoglicozide: de regulă CPE sunt rezistente la întreaga clasă; excepție fac unele tulpini de *K pneumoniae* cu ST258 producătoare de KPC care sunt de multe ori sensibile la gentamicină (14)

Polimixinele, tigeciclina și fosfomicina sunt antibioticele cel mai adesea active in vitro, dar fiecare dintre acestea are unele limite în utilizarea clinică (15-17). Dozele utilizate se supun de regulă principiului ”cea mai mare doză care nu este toxică” și nu ”cea mai redusă care este încă activă”.

Colistin (i.v.)

Este încă activ împotriva majorității tulpinilor CPE; din păcate, în zonele unde a fost intens utilizat în ultimii ani se comunică niveluri crescute ale rezistenței (exemple Italia, Romania). Există date privind eficiența clinică în infecții CPE cu diverse localizări. Limite: nefrotoxicitate și neurotoxicitate; difuzie pulmonară redusă (în pneumonii se poate adăuga administrării intravenoase și nebulizarea sa).

Tigeciclină (i.v.)

Activă *in vitro* împotriva majorității *E coli* CPE. Deși înregistrarea sa este pentru infecții de părți moi și intraabdominale a fost utilizată cu succes și în alte localizări ale infecțiilor determinate de CPE. Totuși, din cauza nivelurilor serice reduse ar trebui utilizată în afara indicațiilor înregistrate doar ca terapie de salvare (în mod cert nu este recomandată în infecții urinare unde atinge concentrații sub 30% din cele serice). Au fost identificate tulpini de *Klebsiella pneumoniae* producătoare de carbapenemaze cu sensibilitate diminuată sau complet rezistente la tigeciclină.

Fosfomicină (oral și i.v.)

Este activă împotriva tulpinilor CPE, inclusiv a celor producătoare de nou descrisa NDM-1. Forma orală este utilizabilă doar în infecții urinare; din păcate, doar aceasta este disponibilă în România.

Altele: au fost descrise rare izolate CPE sensibile la alte antibiotice precum cloramfenicolul, ciprofloxacina și cotrimoxazolul.

Asocieri de AB

Au fost evaluate *in vitro* mai multe asocieri de antibiotice potențial utile împotriva CPE; cele mai multe date favorabile au fost pentru asocierile colistin-rifampicină și colistin-tigeciclină; pentru asocierile cu carbapeneme s-a demonstrat că nu există sinergie dacă CMI ≥ 16 mcg/ml. În schimb datele clinice sunt mult mai limitate și nu au permis până în prezent identificarea anumitor asocieri de antibiotice cu eficiență superioară monoterapiei cu antibiotice active *in vitro* (18).

4. Controlul infecțiilor (11, 12)

Acțiuni pentru reducerea riscului de răspândire CPE

La nivel de sistem

- **Limitarea răspândirii CPE ar trebui să reprezinte o prioritate a Ministerului Sănătății și a DSP**
- Redactarea unui plan de limitare a răspândirii CPE

Laboratoare

- **Evaluarea metodelor de detecție a CPE și optimizarea acestora**
- Screening pentru portaj/infecție de CPE fecal, catetere, de la nivelul plăgilor și din urină (la purtători cronici de sondă urinară)
- protocol de alertare rapidă a secțiilor clinice în cazul identificării unei asemenea bacterii

Compartiment de prevenire și combatere a infecțiilor nosocomiale

- **Identificarea zonelor unde se poate realiza izolarea/gruparea pacienților**
- **Dotarea cu echipamente de unică folosință sau cu unele care pot fi corect decontaminate**
- **Optimizarea procedurilor pentru montarea și îngrijirea cateterelor**
- Aplicarea măsurilor de igienă a mâinilor cu apă și săpun
- Precauțiuni de contact față de pacienții infectați/colonizați cu CPE, dar și față de pacienții cu risc major de a fi colonizați (până la obținerea rezultatului testării)

Se are în vedere următoarea succesiune corectă a evenimentelor:

- spălarea mâinilor
- îmbrăcarea halatelor și a mănușilor
- intrarea în salonul pacientului/pacienților infectați(i)/colonizați(i)
- îngrijirea pacientului/pacienților
- debarasarea de halate și mănuși
- spălarea mâinilor și apoi ieșirea din salonul respectiv
- **Curățenie și dezinfecție terminal riguroasă**
- Implementarea planului elaborat de îndată ce s-a identificat primul caz
- Gruparea pacienților colonizați/infectați CPE și personal dedicat lor
- Testarea tuturor contactilor cazului index și cazurilor secundare și izolarea imediată a purtătorului/pacientului infectat cu CPE
- De luat în calcul testarea săptămânală și la externare a tuturor pacienților din secțiile cu cazuri identificate

Nu se recomandă testarea de rutină a personalului și a aparținătorilor

- Strategie de comunicare adecvată cu restul personalului medical și cu alte unități sanitare

Spital în ansamblul său

- **Campanii de educare/formare pentru personalul medical**
- **Elaborarea și implementarea unui program de utilizare judicioasă a antibioticelor**
- Renunțarea la orice manoperă invazivă care nu este necesară, în special implantarea de dispozitive medicale
- Întâlniri periodice ale grupului de management al acestor situații (revizuirea recomandărilor, trasabilitatea cazurilor)
- Strategie de comunicare cu pacienții, personalul, DSP
- **Testarea de la internare a pacienților cu risc sporit: colonizări anterioare CPE cunoscute, spitalizări sau ședințe de dializă în unități medicale cu incidență ridicată a CPE** (materii fecale, tegumente perianale, urină la cei sondați urinar)
- Implementarea strategiei de izolare de la triaj pentru pacienții cu risc major
- Evaluarea permanentă a circulației CPE și a nivelului de afectare al fiecărei secții

Orice caz secundar este o problemă serioasă pentru întregul personal, începând cu managerul spitalului.

În spitalele în care acest set minim de măsuri nu este eficient, următoarele măsuri suplimentare pot aduce un beneficiu:

- testare activă a portajului la pacienți care nu au fost în contact cu cei infectați/colonizați
- fie selectiv: cei cu afecțiuni cu risc de evoluție severă (ATI) sau cu risc mai mare de a fi colonizați (instituționalizați, internări repetate, tratamente antibiotice multiple),
- fie toți pacienții.

Testarea se poate face doar la internare (dacă nu există cazuri încă în spitalul respectiv) sau săptămânal (dacă există cazuri în spitalul respectiv)

- toaletă generală cu clorhexidină a pacienților cu afecțiuni severe/din secții cu risc crescut CPE (de ex ATI)

Decontaminarea terminală

- a) suprafețe și zone de contact cu mâinile pacienților/personalului
 - curățirea și dezinfectia atentă a tuturor suprafețelor mai ales acolo unde au existat pacienți cu CPE sau a lucrat personal medical care a îngrijit pacienți colonizați/infectați cu CPE
 - o atenție particulară ar trebui acordată saltelelor
 - curățarea și dezinfectarea huselor
 - demontarea, curățarea și dezinfectia saltelelor ”dinamice”

- alte echipamente care vin în contact strâns cu pacientul
- pulsoximetre pentru un singur pacient sau curățare și dezinfecție
- manșetele tensiometrelor, stetoscoapele și termometrele individualizate
- draperiile care separă două paturi să fie de unică folosință sau spălate după fiecare utilizare
- a menține cât mai puține obiecte în proximitatea pacientului

NOTA: Nu se utilizează alte dezinfectante față de cele folosite uzual!

Utilizarea judicioasă a antibioticelor

- Se preferă utilizarea oricărui alt AB disponibil și potențial eficient (de primă linie sau de rezervă) în locul carbapenemelor, (nu sunt incluse aici antibioticele de salvare folosite în tratamentul infecțiilor determinate de CPE)
- este necesar un comitet multidisciplinar care să stabilească și să urmărească aplicarea măsurilor de utilizare judicioasă a antibioticelor astfel încât să reducă riscul de selectare și diseminare a germenilor multirezistenți cum sunt CPE.

În raport cu incidența CPE într-un spital, strategia sa este bazată pe:

- incidență nulă: educarea personalului este principala intervenție
- incidență redusă: "search and destroy" pentru fiecare caz
- incidență ridicată: "grupare și limitare"

În cazul în care un spital nu a evaluat incidența CPE, ar trebui efectuat un studiu de moment (transversal) al prevalenței CPE; în cazul în care nu este posibilă detecția CPE, ar fi utilă măcar evaluarea rezistenței la carbapeneme (retrospectiv în ultimul an sau prevalență de moment).

Abordări în statele membre UE cu număr mare de cazuri (ESCMID)

- comitet național înființat de Ministerul Sănătății (elaborare politici și mod de comunicare; ghiduri diagnostic, tratament și prevenire; supraveghere; supervizare intervenții)
- personal dedicat acestei probleme la nivelul structurilor de sănătate publică
- elaborare și diseminare de ghiduri de acțiune
- sistem de supraveghere cu raportare lunară către instituțiile centrale implicate privind progresia fenomenului CPE (de ex : laborator referință, INSP...)
- Identificarea spitalelor cu probleme mari și a intervențiilor de luat împreună cu structurile de sănătate publică
- Comunicare între unități sanitare (pentru pacienți CPE pozitivi transferați), și cu furnizorii de îngrijiri la domiciliu (pentru pacienți externați)

5. Informații pentru pacienți

Ce înseamnă *Enterobacteriaceae* producătoare de carbapenemaze (CPE)?

Enterobacteriile sunt bacterii care se află de obicei în intestinal uman fără a provoca îmbolnăviri, situație care poartă numele de colonizare (iar persoana colonizată se numește purtător). Dacă bacteriile părăsesc intestinul, ele pot cauza infecții cum ar fi cele urinare, pneumonii sau septicemii. Carbapenemele sunt antibiotice care au fost active împotriva mării majorități a bacteriilor agresive asupra organismului uman, inclusiv asupra enterobacteriilor. Carbapenemazele sunt enzime produse de bacterii ce pot distruge carbapenemele, bacteriile respective devenind astfel rezistente la acțiunea acestor antibiotice.

Ce semnificație are rezistența la carbapeneme?

Carbapenemele sunt antibiotice administrate în spital pe cale intravenoasă, pentru tratamentul unor infecții severe. Până de curând medicii le puteau folosi să trateze infecții bacteriene la care alte antibiotice nu mai erau eficiente. În spitalele în care există mulți pacienți imunodeprimați, răspândirea unor asemenea bacterii rezistente la marea majoritate a antibioticelor poate determina probleme majore, inclusiv o creștere a mortalității prin infecții.

Cum mă pot contamina cu CPE?

Întrucât aceste bacterii se găsesc pentru o perioadă nedefinită de timp în intestinal uman, fără a determina semne de boală, nu putem ști când s-a colonizat o persoană. De cele mai multe ori această colonizare se produce în timpul unei internări într-un spital în care există pacienți sau personal contaminat/infectat cu CPE, dar uneori și în afara spitalului când s-a produs un contact direct cu un purtător de CPE (igiena mâinilor are un rol foarte important mai ales după utilizarea toaletei sau înainte de mese).

Cum se poate preveni transmiterea CPE?

Pacientul infectat/colonizat cu CPE ar trebui să fie internat într-o rezervă cu toaletă proprie, să respecte o bună igienă a mâinilor și să beneficieze de îngrijirea personalului medical special dedicat. De asemenea mediul înconjurător va fi bine curățat, iar personalul medical și vizitatorii vor proceda și ei la o bună igienă a mâinilor.

În ce condiții mi se va propune testarea pentru portajul CPE?

Uneori faptul că un pacient este infectat/colonizat cu CPE nu este cunoscut imediat după internare și atunci acesta nu este plasat într-o rezervă. Dacă ați fost internat în același salon sau ați folosit aceeași toaletă cu un pacient care este ulterior descoperit a fi purtător/infectat cu CPE vi se va recomanda testarea pentru portaj CPE, întrucât există un mic risc să fi fost colonizat în acest timp. Dacă rezultatul

este negativ veți fi retestat (ca măsură de precauție) doar dacă spitalizarea vi se prelungește, de regulă testare săptămânală.

Cum se desfășoară testarea pentru portajul CPE și care sunt consecințele sale?

Veți fi internat în spital într-o rezervă cu toaletă proprie. Vi se vor recolta mai multe probe pe timpul spitalizării pentru a se testa dacă mai sunteți purtător (cel mai adesea săptămânal): materii fecale, urină (dacă aveți sondă urinară), secreții de pe tuburile de dren (dacă aveți). De regulă rezultatul acestor teste va fi gata în 1-3 zile. Dacă rezultatul este negativ, el va fi reconfirmat încă de două ori înainte de a trece într-un salon obișnuit al secției. Dacă rezultatul este pozitiv, veți rămâne izolat în rezerva respectivă. Toată această verificare a portajului CPE nu va influența în nici un fel restul îngrijirilor medicale de care beneficiați.

Portajul de CPE trebuie tratat?

Nu, persoanele care sunt purtătoare nu trebuie tratate cu antibiotice. În schimb, dacă CPE produc infecții (manifestări de boală) atunci tratamentul devine necesar.

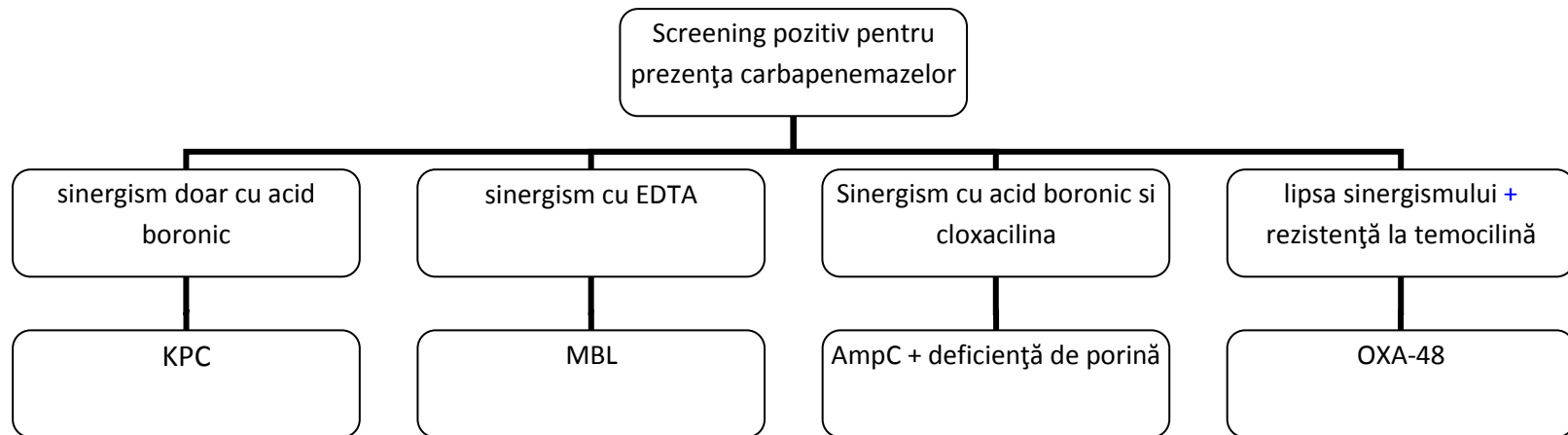
Cum poate fi prevenită transmiterea CPE?

Internarea într-o rezervă ajută la limitarea transmiterii acestei bacterii. Personalul medical și auxiliar trebuie să își spele mâinile în mod regulat; ei vor utiliza mănuși și halate de unică folosință când vă vor îngriji. Cea mai importantă măsură pe care o puteți urma este să vă spălați mâinile bine cu apă și săpun, mai ales după utilizarea WC. Veți evita să atingeți cateterele venoase sau tuburile de dren, sonda urinară, mai ales la locul unde pătrund în organism. Vizitatorilor li se va cere să își spele mâinile la intrarea și la ieșirea din cameră și să poarte un halat de unică folosință pe durata vizitei.

Când pot fi externat?

Externarea va fi dictată de rezolvarea afecțiunilor tale și nu va fi influențată de starea de purtător de CPE. Dacă la externare sunteți încă purtător de CPE, tot ceea ce este necesar acasă este o bună igienă. Înainte de a fi externat, solicitați medicului curant să menționeze pe documentele medicale că ați fost infectat sau sunteți/ați fost purtător de CPE. Păstrați acest document pentru a-l arăta în caz de spitalizări ulterioare.

Figura 1 – Algoritm pentru detectarea carbapenemazelor prin metode fenotipice



BIBLIOGRAFIE:

1. Nordmann P. et al. Global spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*, 2011; 17: 1791-8
2. Livermore DM et al. Balkan NDSM-1: escape or transplant? *Lancet Infect Dis*, 2011; 11: 164.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.
4. Grundmann H et al. *Eurosurveillance* 2010; 15(46). pii:19711
5. Giske GC et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance, version 1.0, dec. 2013: 4-10
6. Nordmann P. et al. Identification and screening of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 432-438
7. Nordmann P. et al. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, *Emerg Infect Dis* 2012; 18:1503-1507
8. Dortet L. et al. Rapid identification of carbapenemase types in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas spp.* by using a biochemical test. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 6437-40
9. Hrabak J. et al. Carbapenemase activity detection by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight mass spectrometry, *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3222–7
10. Hrabak J et al. Detection of carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: a challenge for diagnostic microbiological laboratories, *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 839–53
11. US-CDC guidance for control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). 2012 CRE toolkit, 1-29
12. Public Health Ontario, Annex A: Screening, Testing and Surveillance for Antibiotic-Resistant Organisms (ARO's); revised feb 2013, 1-92
13. Tangden T. and Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: clinical perspectives on detection, treatment and infection control, *Journal of Internal Medicine* 2015; 277: 501-512
14. Hirsch EB and Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection, *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1119-25
15. Patel G and Bonomo RA. „Stormy waters ahead”: global emergence of carbapenemases *Frontiers in Microbiology* 2013; 4: 1-17
16. Hara GL et al. Detection, treatment and prevention of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: Recommendations from an International Working Group, *Journal of Chemother* 2013; 25: 129-140
17. van Duin D et al. Tigecycline therapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) bacteriuria leads to tigecycline resistance. *Clin Microb Infect* 2014, 20: 1117-20

18. Falagas ME et al. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 654-663