

Enterobakterije, *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeruginosa* - označevanje večkratno odpornih izolatov in okrajšave preiskav nadzornih kužnin

UVOD

Hitro naraščajoča odpornost po Gramu negativnih bakterij je danes eden največjih problemov antibiotičnega zdravljenja.

1. V Sloveniji so že nekaj let **pogoste enterobakterije, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra (ESBL)**. Njihovo število vztrajno narašča. Slovenska oznaka ESBL je udomačena in enaka mednarodni oznaki.
2. V zadnjih letih se pojavljajo različni po Gramu negativni bacili, ki so **odporni proti karbapenemom**. Lahko **izločajo karbapenemaze**, ali pa so **odporni zaradi drugih mehanizmov odpornosti**. Namen tega besedila je predvsem opredelitev in označevanje epidemiološko posebej pomembnih, proti karbapenemom odpornih izolatov po Gramu negativnih aerobnih bacilov. Navedene so tudi preiskave nadzornih kužnin na te bakterije.

Ukrepi za preprečevanje širjenja različno odpornih bakterij so lahko različni, zato je potrebno izolat nedvoumno označiti, opozoriti, da gre za pomembno odpornost – **oznakam, kraticam ob izolatu, pravimo značilnost izolata**. Oznake se lahko spreminjajo v toku mikrobiološkega postopka, odvisno od podatkov, znanih v določenem trenutku. Oznake in opredelitve morajo biti enotne v celotni državi – splošno sprejetih oznak v svetu ni.

Lastnost vseh izolatov v tabelah 1 in 2 je, da ogrožajo učinkovitost obstoječega antibiotičnega zdravljenja še bolj kot izolati z ESBL, zato so nujni dosledni ukrepi za preprečevanje njihovega širjenja.

Tabeli 1 in 2 opredeljujeta iste proti karbapenemom odporne izolate, le z različnih gledišč:

- V tabeli 1 so **opredelitve in opombe, namenjene klinično - epidemiološki rabi**. Tabela pove, da oznaka opredeljuje izolat glede na antibiogram (opredeljena odpornost proti karbapenemom in drugim betalaktamskim antibiotikom) **ali** glede na mehanizem odpornosti (ugotovljeni encimi karbapenemaze).
- V tabeli 2 so **mikrobiološke opredelitve istih izolatov**.

V tabelah 1 in 2 je kot kriterij za določeno kategorijo pogosto navedena le odpornost proti karbapenemom. Ta je dober označevalec odpornosti proti številnim drugim antibiotikom, neredko gre za ekstremno odporne bakterije.

Tabela 3 vsebuje okrajšave in opredelitve vsebine preiskav nadzornih kužnin (na ESBL in na različne proti karbapenemom odporne bakterije).

Kratice in opredelitve za označevanje in vsebino preiskav so bile sprejete na 4. in 5. strokovnem srečanju zdravnikov in medicinskih sester za obvladovanje bolnišničnih okužb, ki delujejo v KOBO slovenskih bolnišnic (Ljubljana, 21. 5. 2015 in 22. 10. 2015) in na 15. in 16. delovnem srečanju Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) (Ljubljana, 23. 6. 2015 in 3. 11. 2015).

Dokument je objavljen na spletni strani SKUOPZ in na spletni strani Nacionalne komisije za obvladovanje bolnišničnih okužb (NAKOBO):

- <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>
- http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/kakovost_in_varnost/nacionalna_komisija_za_obvladovanje_boln_isnicnih_okuzb

Predlagano citiranje:

Iztok Štrumbelj, Mateja Pirš, Tatjana Lejko – Zupanc. *Enterobakterije, Acinetobacter baumannii in Pseudomonas aeruginosa - označevanje večkratno odpornih izolatov in okrajšave preiskav nadzornih kužnin* [internet]. Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ). Prva izdaja, december 2015.

Pojasnilo o pomenu posameznih črk v oznakah

- **CR** pomeni "carbapenem resistant".

Oznaka izhaja iz rezultatov antibiograma, ki so opredeljeni v tabeli 2.

- **CP** pomeni "carbapenemase producing".

Oznaka CP pomeni, da je bila pri izolatu ugotovljena tvorba karbapenemaz. Oznaka dopolnjuje oznako CR pri izolatih, ki tvorijo karbapenemaze. Skupna oznaka izolata je torej **CR (oznaka bakterije) - CP**. Ko potrdimo, da proti karbapenemom odporni izolat tvori karbapenemazo, izolatu damo oznako zanjo, ker ima prednost pred oznako CR glede na antibiogram.

Ostale črke v oznakah označujejo bakterijsko skupino ali vrsto:

- **E** – enterobakterije*
- **Ps** – *Pseudomonas aeruginosa*
- **Ab** – *Acinetobacter baumannii* (kompleks)

* Opomba: izjemoma smo v oznaki CRE-CPE črko E napisali dvakrat, saj je CRE-CPE mednarodno in v Sloveniji precej uveljavljena oznaka.

Izolat v toku postopka lahko dobi različne oznake - primer istega izolata v dveh fazah postopka:

Izolat ima antibiogram, ki ustreza opredelitvam za "CRE" v tabeli 2; ne vemo, ali tvori karbapenemazo. Oznaka izolata:

- ***Klebsiella pneumoniae* CRE**

Pri istem izolatu je v kasnejši fazi postopka potrjeno, da tvori karbapenemazo. Nova oznaka:

- ***Klebsiella pneumoniae* CRE – CPE**

Tabela 1. Opredelitve, oznake in opombe epidemiološko posebej pomembnih, proti karbapenemom odpornih po Gramu negativnih izolatov

Vrsta izolata	Opredelitev izolata: odpornost proti antibiotikom ¹ ali izločanje karbapenemaz ²	Značilnost (oznaka) izolata ³	Opomba, besedilo k izolatu z določeno značilnostjo ⁴
Enterobakterije	Proti karbapenemom	CRE	Izolirani sev je odporen proti karbapenemom. Posvetujte se z infektologom ali kliničnim mikrobiologom. Potrebna je dosledna izolacija bolnika.
Enterobakterije	Izločanje karbapenemaz	CRE-CPE	Izolirani sev izloča karbapenemazo. Posvetujte se z infektologom ali kliničnim mikrobiologom. Potrebna je dosledna izolacija bolnika.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Proti karbapenemom in drugim betalaktamskim antibiotikom	CRPs	Izolirani sev je odporen proti karbapenemom in drugim betalaktamskim antibiotikom. Posvetujte se z infektologom ali kliničnim mikrobiologom.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Izločanje karbapenemaz	CRPs-CP	Izolirani sev izloča karbapenemazo. Posvetujte se z infektologom ali kliničnim mikrobiologom. Potrebna je dosledna izolacija bolnika.
<i>Acinetobacter baumannii</i> (kompleks)	Proti karbapenemom	CRAb	Izolirani sev je odporen proti karbapenemom. Posvetujte se z infektologom ali kliničnim mikrobiologom. Priporočljiva je dosledna izolacija bolnika.
<i>Acinetobacter baumannii</i> (kompleks)	Izločanje karbapenemaz	CRAb-CP	Izolirani sev izloča karbapenemazo. Posvetujte se z infektologom ali kliničnim mikrobiologom. Potrebna je dosledna izolacija bolnika.

¹ "odpornost proti antibiotikom" – podrobna opredelitev odpornosti za različne izolate je v tabeli 2.

² z zanesljivimi fenotipskimi in / ali molekularnimi metodami potrjen mehanizem odpornosti, izločanje karbapenemaz

³ značilnost (oznaka) izolata – izraz iz računalniškega programa MBL, ki ga uporabljajo mikrobiološki laboratoriji; kratica, dodana imenu izolata, povzema ali mehanizem odpornosti (karbapenemaze) ali vzorec odpornosti proti določenim antibiotikom.

⁴ opombe, sprejete na 4. strokovnem srečanju zdravnikov in medicinskih sester za obvladovanje bolnišničnih okužb

Vse opombe priporočajo dosledno izolacijo bolnika, razen opombe pri CRPs, ki priporoča le posvet z infektologom ali kliničnim mikrobiologom. Stavke »Potrebna je dosledna izolacija bolnika« lahko pri CRPs dodamo ali ne, upoštevaje različne okoliščine (npr. ekstremno odpornost izolata).

Tabela 2. Mikrobiološke opredelitve izolatov iz tabele 1.

Vrsta izolata	Značilnost (oznaka) izolata	Opredelitev mikrobioloških kriterijev za navedeno značilnost izolata
Enterobakterije	CRE¹	<ul style="list-style-type: none"> izolati rodov <i>Proteus</i>, <i>Morganella</i>, <i>Providencia</i> in <i>Serratia</i> so CRE, če so I ali R proti meropenemu ali doripenemu. Rezultat imipenema pri teh rodovih ne šteje, ker so te bakterije naravno slabše občutljive za imipenem. izolati ostalih rodov enterobakterij so CRE, če so I ali R proti meropenemu ali imipenemu ali doripenemu.²
Enterobakterije	CRE-CPE¹	<ul style="list-style-type: none"> z zanesljivimi fenotipskimi in / ali molekularnimi metodami je ugotovljeno, da izolat izloča karbapenemaze.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CRPs	<ul style="list-style-type: none"> izolat je hkrati ne-občutljiv (torej I ali R, ni S) za vsaj enega od antibiotikov iz vsake od treh betalaktamskih skupin – penicilini³ / cefalosporini³ / karbapenemi³. <p>Vedno testiramo vsaj en antibiotik iz vsake od treh skupin: penicilini³ / cefalosporini³ / karbapenemi³.</p> <p>Ertapenema ne testiramo, ker je proti njemu <i>P. aeruginosa</i> naravno odporen.</p>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CRPs-CP	<ul style="list-style-type: none"> z zanesljivimi fenotipskimi in / ali molekularnimi metodami je ugotovljeno, da izolat izloča karbapenemaze.
<i>Acinetobacter baumannii</i> (kompleks)	CRAb	<ul style="list-style-type: none"> vsaka ne-občutljivost (torej I ali R, ni S) za vsaj enega od karbapenemov. <p>Ertapenema ne testiramo, ker je acinetobakter proti njemu naravno odporen.</p>
<i>Acinetobacter baumannii</i> (kompleks)	CRAb-CP	<ul style="list-style-type: none"> z zanesljivimi fenotipskimi in / ali molekularnimi metodami je ugotovljeno, da izolat izloča karbapenemaze.

¹ opredelitev izolatov z oznakama **CRE** ali **CRE-CPE** pri enterobakterijah je enaka kot do sedaj: po dokumentu SKUOPZ 001 .

² običajno testiramo imipenem, meropenem in ertapenem – zadnji na opredelitev CRE ne vpliva.

³ opredelitev v tabeli velja za peniciline / cefalosporine / karbapeneme, ki so odobreni za zdravljenje okužb, ki jih povzroča *P. aeruginosa* (učinkujejo proti bakteriji *P. aeruginosa*, če izolat nima pridobljene odpornosti). V opredelitev so vključeni penicilini z zaviralci betalaktamaz - običajno testiramo piperacilin s tazobaktamom.

Nekateri izolati nekaterih vrst so odporni proti posameznemu karbapenemu (opredeljeno v odvisnosti od bakterijske vrste in vrste karbapenema), a to epidemiološko ni posebej pomembno. Ti izolati niso vključeni v tabeli 1 in 2, saj ne dobijo oznake zaradi tovrstne odpornosti proti karbapenemom (če gre za ESBL izolate, dobijo oznako ESBL).

Možne preiskave – kultiviranje nadzornih kužnin na večkratno odporne po Gramu negativne bakterije*

* Nekatere od navedenih preiskav kužnin so možne tudi z molekularnimi metodami. O tem se posvetujte s svojim laboratorijem.
Npr: Preiskava na CRE-CPE z metodo PCR.

1. 1. Preiskava, ki zajema vse proti karbapenemom odporne bakterije (CRE in CRPs in CRAb):

- Preiskava na CR

1. 2. Preiskave, ki zajemajo le posamezne proti karbapenemom odporne bakterije:

- Preiskava na CRE
- Preiskava na CRPs
- Preiskava na CRAb

Te preiskave so priporočljive predvsem pri obravnavi kontaktov bolnikov s CRE ali CRPs ali CRAb ali v primerih, ko se komisija za obvladovanje bolnišničnih okužb odloči, da se presejalno testiranje izvaja izključno za eno skupino proti karbapenemom odpornih bakterije (običajno CRE).

2. Posebej naročimo:

- Preiskava na ESBL (uporablja se le pri enterobakterijah, drugod ni smiselna)

3. Preiskava na vse zgoraj navedeno:

- Preiskava na CR in ESBL (navedemo oboje, CR in ESBL)

Tabela 3. Okrajšave preiskav in njihova vsebina (kaj se išče).

Okrajšava preiskave	Vsebina preiskave – ciljni mikroorganizmi in odpornost
na CRE	Enterobakterije, odporne proti karbapenemom; avtomatično se pri CRE bakterijah določa tudi prisotnost karbapenemaz.
na CRPs	Proti karbapenemom in drugim betalaktamskim antibiotikom odporni <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
na CRAb	Proti karbapenemom odporni <i>Acinetobacter baumannii</i> (kompleks).
na CR	Skupna preiskava na zgoraj naštetu.
na ESBL	Preiskava na ESBL.
na CR in ESBL	Skupna preiskava na zgoraj naštetu (CR in ESBL).

Primer 1:

Če bi želeli naročiti preiskavo nadzorne kužnine na vse naštetu, ker npr. bolnik prihaja iz države z visoko prevalenco ekstremne odpornosti:

- naročili bi: **Preiskavo na CR in ESBL.**

Primer 2:

Če bi želeli naročiti preiskavo nadzorne kužnine le na ESBL, ker ne pričakujemo proti karbapenemom odpornih bakterij:

- naročili bi: **Preiskavo na ESBL.**

Primer 3:

Če bi želeli naročiti preiskavo nadzorne kužnine na CRE, ker na oddelku poteka izbruh CRE ali CRE-CPE:

- naročili bi: **Preiskavo na CRE.**

Opozorilo: če laboratorij pri preiskavi na ESBL najde CRE, seveda poroča o tem, **razen** če je bila CRE bakterija najdena v istočasno opravljeni preiskavi na CRE ali CR.

Vendar: preiskava na ESBL zaradi metodologije (gojišča za ESBL temeljijo na vsebnosti cefalosporina) **systematično izključuje izolate, ki so občutljivi za cefalosporine**, čeprav izločajo karbapenemaze (npr. izolati z OXA-48 karbapenemazami brez ESBL – te izolate smo osamili tudi že v Sloveniji), ostale seve s karbapenemazami pa preiskava na ESBL »išče« počasneje in z manjšo občutljivostjo kot ciljana preiskava na CRE.

Če želimo iskati CRE, moramo torej naročiti preiskavo na CR ali na CRE!

Zaključna opomba:

Brezsimptomnih okužb oz. nosilstva ne »zdravimo« z antibiotiki. Kolonizacija je lahko dolgotrajna, dekolonizacije ni!