

Wielooporne pałeczki *Acinetobacter* w oddziałach intensywnej terapii

Dr med. Paweł Grzesiowski



ZAKŁAD PROFILAKTYKI ZAKAŻEŃ I
ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH
NARODOWY INSTYTUT LEKÓW

STARE JABŁONKI, 5.10.2009

Cele prezentacji

- Poszerzenie wiedzy na temat mikrobiologii, epidemiologii zakażeń *Acinetobacter*
- Przegląd aktualnych metod profilaktyki i terapii zakażeń *Acinetobacter*

Istotne Pałeczki Gram ujemne w epidemiologii szpitalnej

Enterobacteriaceae

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli*
- *Serratia marcescens*
- *Enterobacter cloacae*
- *Proteus mirabilis*

Nieferementujące

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Możliwa oporność na wszystkie antybiotyki

Acinetobacter baumannii - przypadek kliniczny 1

- 74 lata, mężczyzna z POCHP, ChW
- Ostry epizod krwawienia z górnego odcinka p.pok
- Zabieg operacyjny w trybie pilnym
- Po operacji pobyt w OIT
- Trudności w odstawieniu od respiratora (12 dni)
- W 10 dobie wentylacji aspirat tchawiczy – *Acinetobacter baumannii*
- Antybiogram
 - Wrażliwość tylko na kolistynę i tigecyklinę
 - Oporność na wszystkie beta-laktamy, aminoglikozydy, fluorochinolony
- Leczyć?

Acinetobacter baumannii - przypadek kliniczny 2

- 44 lata, kobieta, wcześniej zdrowa
- Przyjęta z anemią, małopłytkowością
- Nakłucie szpiku – podejrzenie białaczki ostrej
- Intensywna chemioterapia, neutropenia, pogorszenie stanu
- Pobyt w OIT
- W 4 dobie wentylacji sepsa
- Posiew krwi – *Acinetobacter baumannii*
- Antybiogram
 - Wrażliwość tylko na kolistynę i tigecyklinę
 - Oporność na wszystkie beta-laktamy, aminoglikozydy, fluorochinolony
- Leczyć?

Zakażenia wywoływane przez *Acinetobacter*

- VAP
- Zakażenia układu moczowego
- Bakteriemia/sepsa
- Zapalenie opon m-rdz.
- Zakażenia tkanek miękkich
- Endocarditis
- Zapalenie otrzewnej CAPD

Acinetobacter

- Akinetos – niezdolny do ruchu
- Niefermentująca, tlenowa ziarniako-pałeczka
- Powszechnie występuje w środowisku naturalnym:
 - Gleba, woda, żywność, ścieki
 - Szpitale, domy opieki długoterminowej
- Może przeżyć w środowisku **wiele** dni (brud, kurz, wilgoć)
- 32 gatunki
 - >2/3 zakażeń wywołuje *A. baumannii*
- Oporność na antybiotyki
 - β -laktamy (enzymatyczna)
 - Amionoglikozydy (enzymatyczna)
 - Fluorochinolony (mutacja gyrazy DNA)

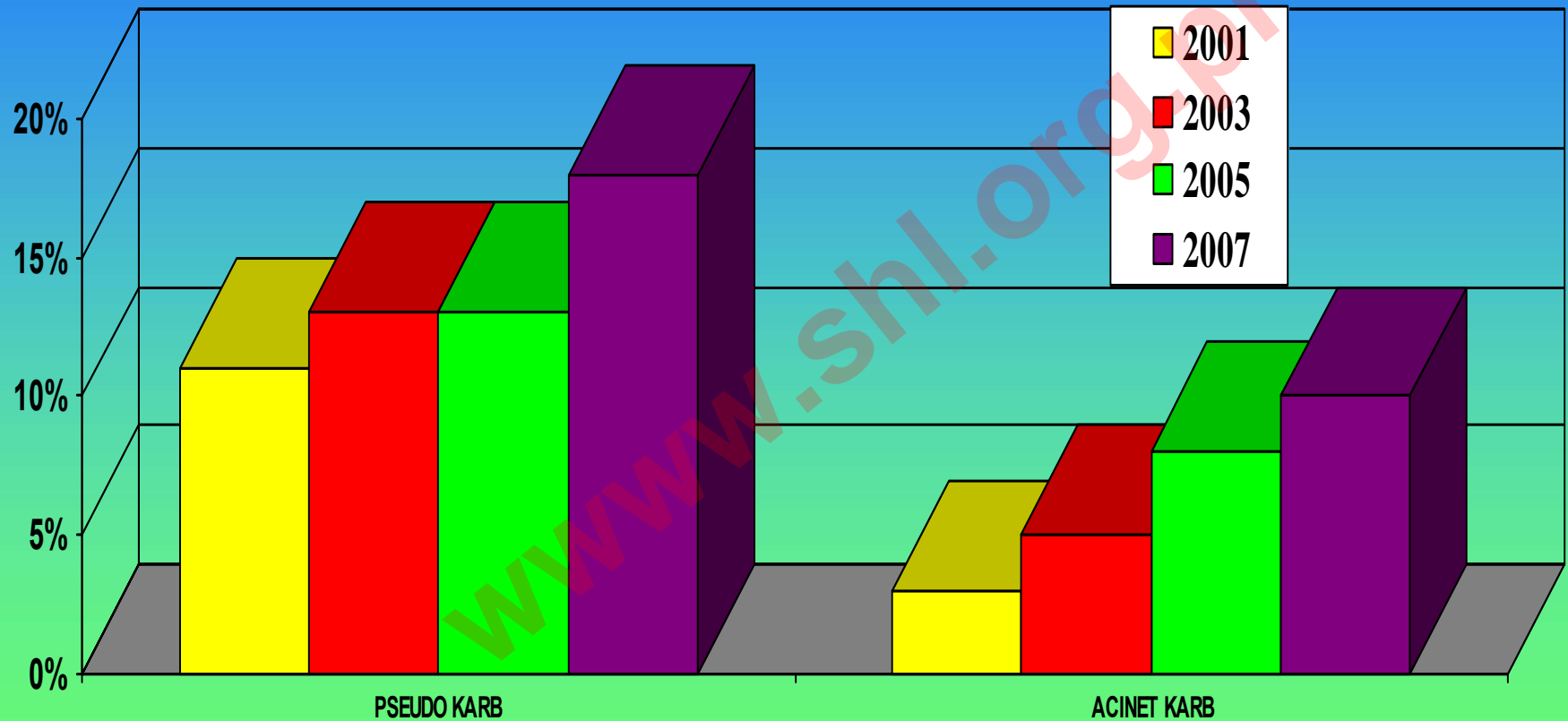
Acinetobacter - lekooporność

Evolution of antimicrobial resistance in *A. baumannii* clinical isolates

Vila J, Pachon J. (2008) Expert Opin Pharmacother. 9: 317

	% Resistance					
	1993	1996	2003	2004	2006	2007
Piperacillin-tazobactam	67	36	72	95	/	/
Ceftazidime	45	42	45	85	97	88
Imipenem	0	2	5	48	38	71
Ciprofloxacin	30	4	57	90	97	93
Amikacin	28	28	13	66	22	86

DANE Z POLSKICH SZPITALI wg OPTY



Acinetobacter VAP (Ventilator-Associated Pneumonia)

- *Acinetobacter* stanowi 5-25% VAP
- Czynniki ryzyka:
 - Podeszły wiek
 - Przewlekłe choroby płuc
 - Immunosupresja
 - Zabieg operacyjny
 - Antybiotykoterpia
 - Cewniki
 - Przedłużony pobyt na OIT

Acinetobacter zakażenia krwi

- Wtórne do zakażenia układu oddechowego
- Czynniki ryzyka
 - Nowotwór
 - Uraz
 - Oparzenie
 - Zabieg operacyjny
 - Wcześnieactwo

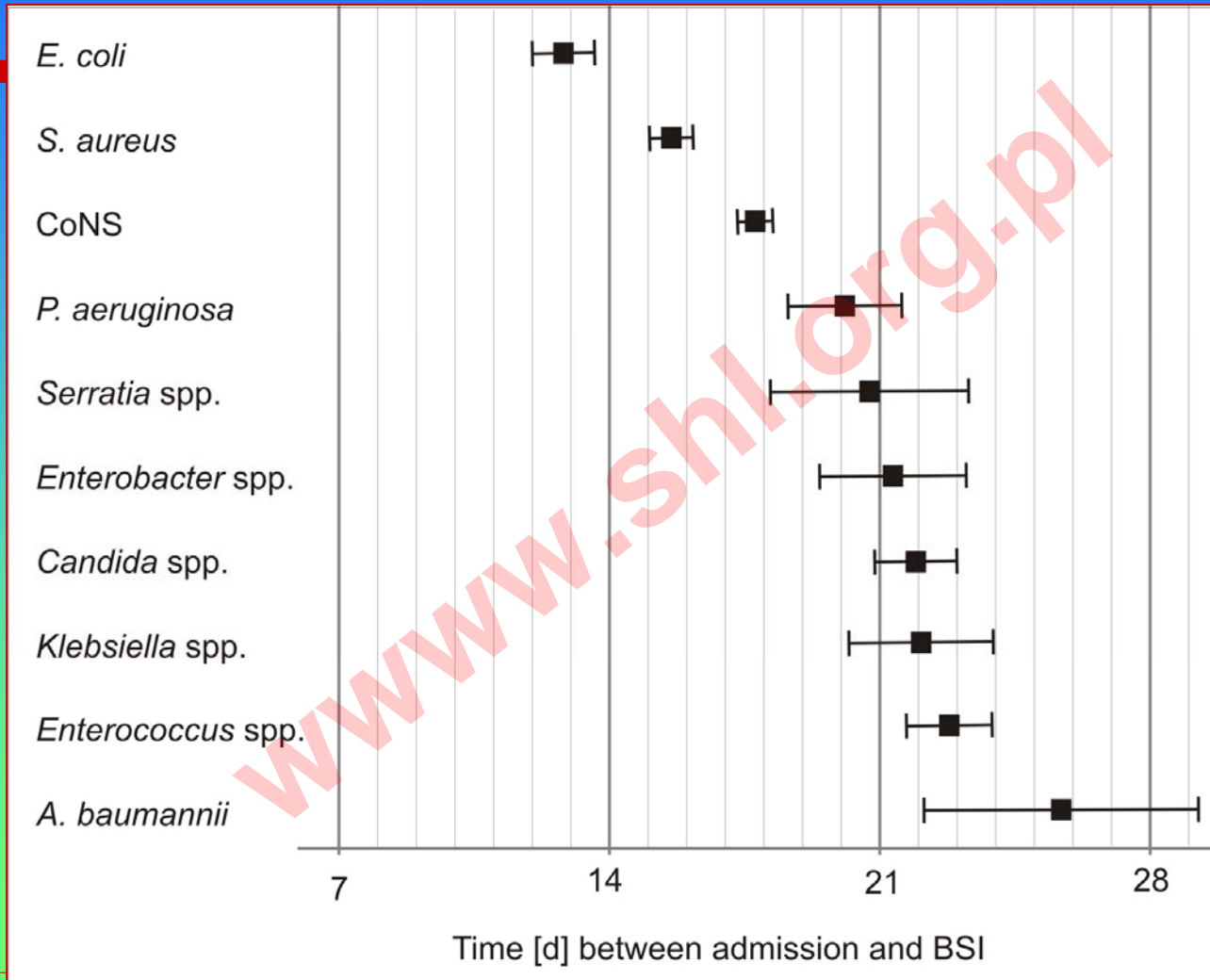
Zakażenia krwi w OIT

49 szpitali
w USA
1995-2002
N= 24,179

	Patogen	BSI/10,000 hospitaliza cji	procent
1	<i>S.epidermidis</i>	15.8	31%
2	<i>S. aureus</i>	10.3	17%
3	Enterococci	4.8	12%
4	<i>Candida spp</i>	4.6	8%
5	<i>E. coli</i>	2.8	6%
6	<i>Klebsiella</i>	2.4	5%
7	<i>Ps. aeruginosa</i>	2.1	4%
7	<i>Enterobacter</i>	1.9	4%
8	<i>Serratia</i>	1.7	2%
9	<i>Acinetobacter baumanii</i>	0.6	1%

Śmiertelność 40%

Czas od przyjęcia do zakażenia krwi



Źródła zakażeń krwi *A. baumannii*



Postać kliniczna zakażenia krwi *A. baumannii*



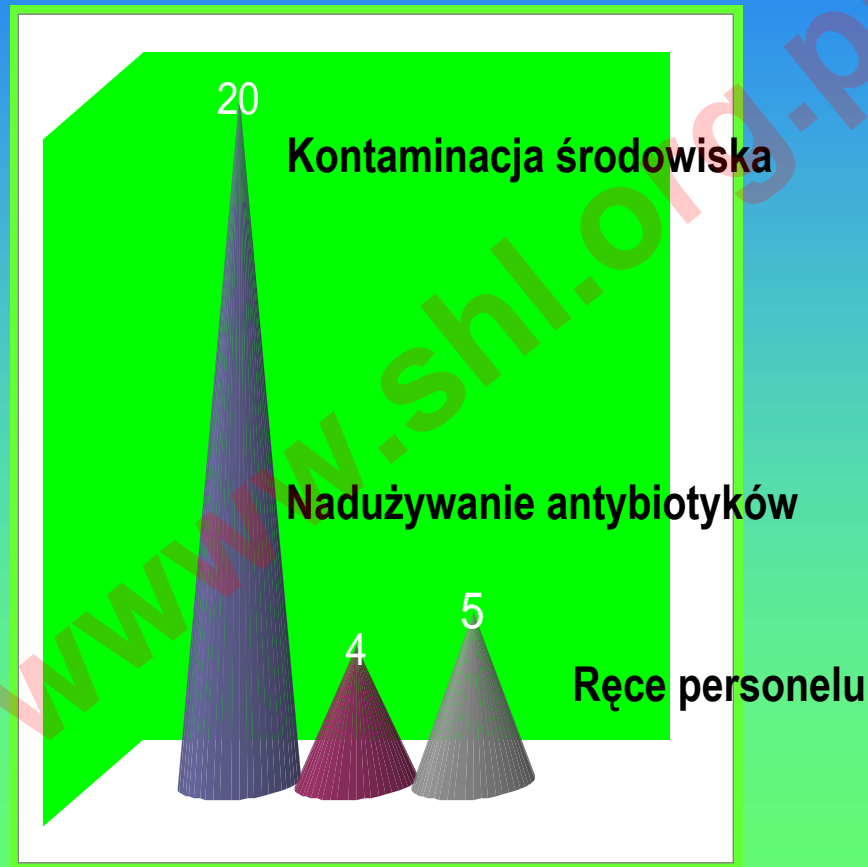
Skutki zakażeń *Acinetobacter* na OIT

Rokowanie	Grupa	Zakażenie (dowolna postać)	Pneumonia
śmiertelność	AB (+)	58%	70%
	AB (-)	15%	17%
wzrost śmiertelności		43%	53%
Wskaźnik ryzyka zgonu		4.0	4.0
Czas pobytu (MED)	AB (+)	23 dni	23 dni
	AB (-)	10 dni	10 dni
Wydłużenie pobytu		13 dni	13 dni

Acinetobacter ogniska epidemiczne 1977-2000 (50 publikacji)

- Większość po 1990 r.
- 75% dotyczy OIT, 88% u dorosłych
- Wzrost oporności na aminoglikozydy, karbapenemy, MDR
- Udowodnione źródła epidemii na OIT
 - Spirometry, linie do respiratora wielokrotnego użycia, sondy do pomiaru temperatury, cewniki do odsysania i butelki z solą fizjologiczną, peak flow-metry
- Udowodnione ogniska na innych oddziałach
 - Przenośne klimatyzatory, woda do kąpieli, woda destylowana przygotowywana w szpitalu, heparynizowany roztwór soli fizjologicznej, materace, poduszki, wylewki baterii z aeratorami

Ogniska epidemiczne *A.baumannii* na OIT (27)



Skażone powierzchnie *Acinetobacter* w ognisku epidemicznym

- Łóżko/rama/stolik
- respirator
- Pompy infuzyjne
- Materace, poduszki
- Nawilżacze powietrza
- Monitory
- negatoskopy
- zasłony
- wózki
- mopy

Ognisko epidemiczne – źródła *Acinetobacter baumannii*

Miejsce zakażenia	Ważne źródła <i>Acinetobacter</i>	Postępowanie
Drogi oddechowe	układ rur do respiratora, sprzęt do reanimacji, filtry, nawilżacze, spirometry, czujniki tlenu i temperatury	<p>Izolacja</p> <p>zmiana polityki antybiotykowej</p> <p>Badania mikrobiologiczne pacjentów i personelu</p> <p>Weryfikacja procedur</p> <p>Często konieczne zamknięcie oddziału</p> <p>W wielu OIT problem nawracający</p>

Ognisko epidemiczne – źródła *Acinetobacter baumannii*

Miejsce zakażenia	Ważne źródła <i>Acinetobacter</i> i postępowanie	Postępowanie
Zakażenia krwi	pomiar ciśnienia tętniczego krwi, OCŻ, rozpuszczalniki wielokrotnego, w tym do podawania i/v, pompy i strzykawki infuzyjne	Izolacja zmiana polityki antybiotykowej Badania mikrobiologiczne pacjentów i personelu Weryfikacja procedur Często ognisko udaje się wygasić bez zamknięcia oddziału

Czas przeżycia bakterii na suchych powierzchniach

- Acinetobacter – 3 -150 dni
- Clostridium spory – 150 dni
- Neisseria – 24 godz
- Pseudomonas – do 1,5 roku
- S.pneumoniae – 24 godz
- S. pyogenes 3-180 dni

Czynniki predysponujące do przetrwania *Acinetobacter* w OIT

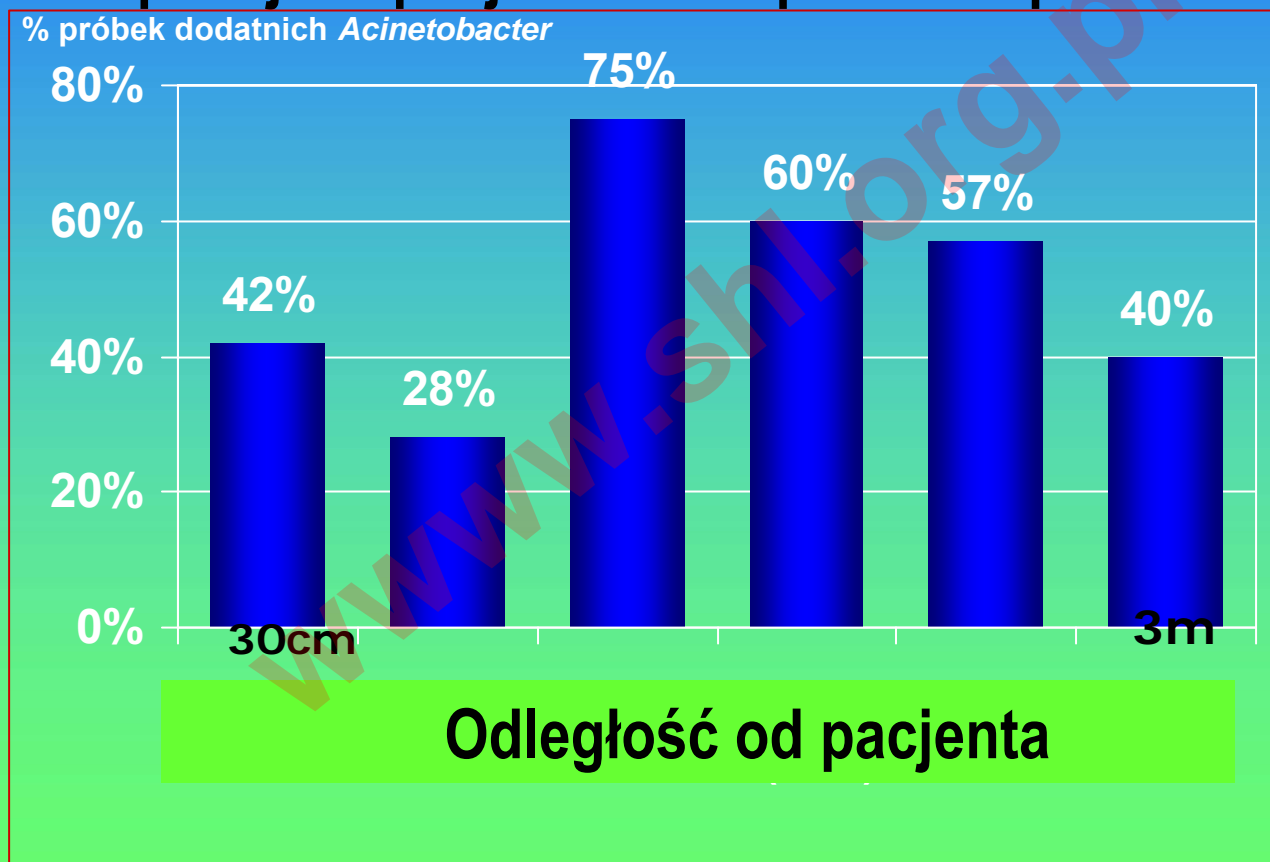
- Długi czas przeżycia na powierzchniach
 - In vitro 329 dni
(Wagenvoort JHT, Joosten EJAJ. J Hosp Infect 2002;52:226-229)
 - 12 dni na stali nierdzewnej
(Webster C et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:246)
 - Do 4 miesiące na suchych powierzchniach
(Wendt C et al. J Clin Microbiol 1997;35:1394-1397)
- Skażenie środowiska wokół pacjentów
- Lekooporność
- Wysoki odsetek kolonizacji, ale rzadko w przewodzie pokarmowym
- Podczas epidemii wielu pacjentów skolonizowanych w stosunku do chorych

Acinetobacter – drogi przenoszenia

- Kontakt bezpośredni i pośredni
 - Ręce personelu
- Droga kropelkowa – poprzez aerozol np. hydroterapia, nawizacze

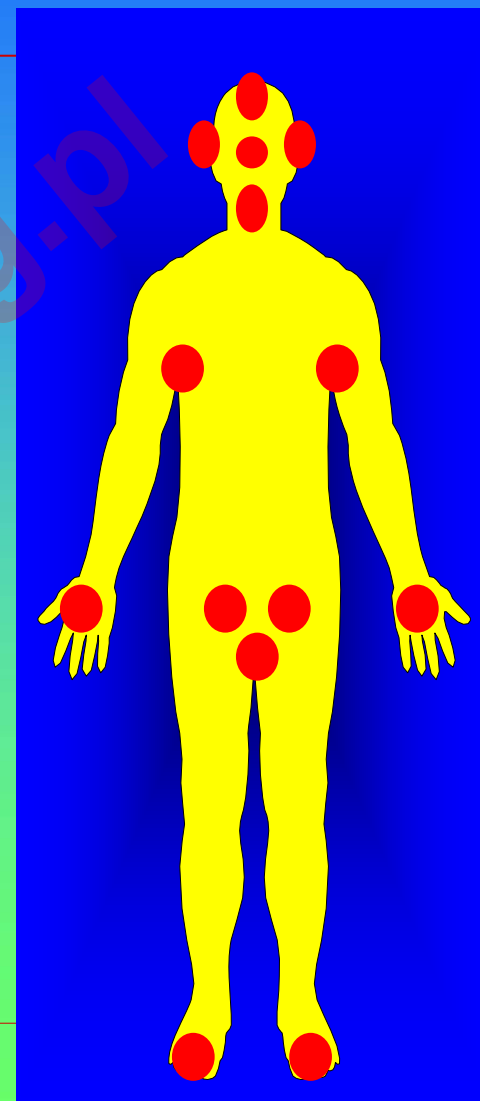
Obecność *Acinetobacter* w powietrzu

Powietrze w pokojach pacjentów z zapaleniem płuc *Acinetobacter*



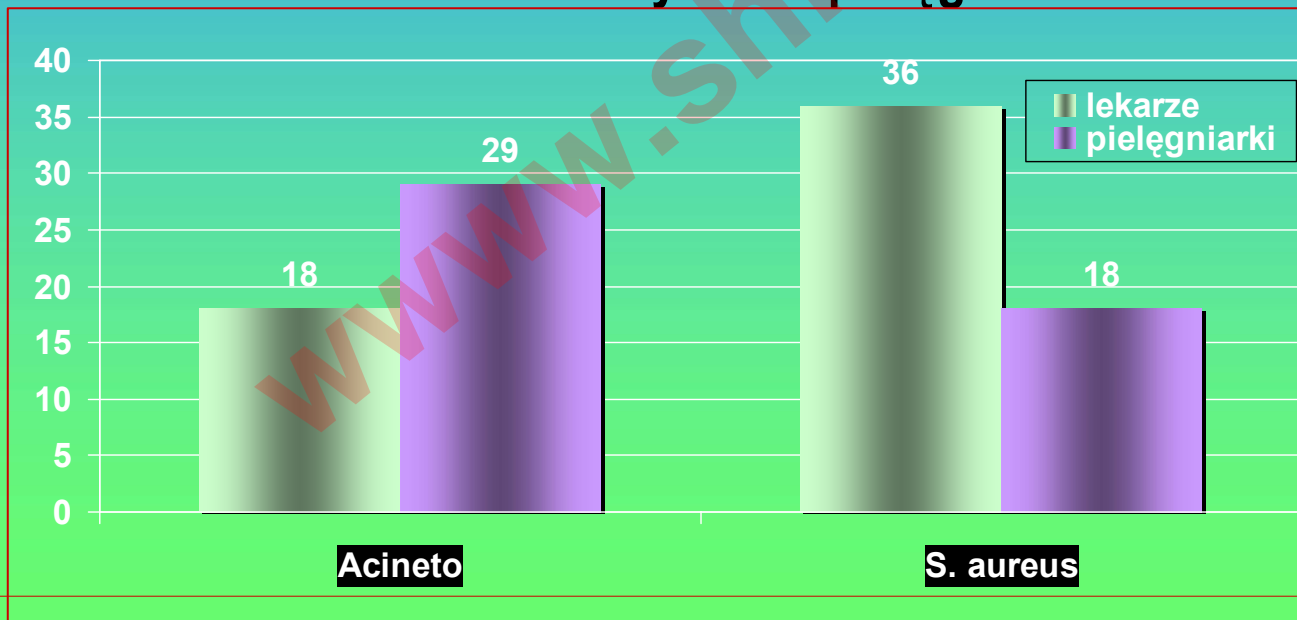
Acinetobacter spp – kolonizacja skóry pacjenta

Okolica ciała	Pacjent w szpitalu (n=40)	zdrowi (n=40)
czoło	33%	13%
Okolice oka	35%	7%
Nos	33%	8%
Gardło	15%	0%
Pacha (!!)	33%	3%
Dłoń	33%	20%
Krocze (!!)	38%	13%
Okolica odbytu	20%	3%
Stopy (!!!)	40%	8%
gdziekolwiek	75%	42.5%



Acinetobacter spp – kolonizacja skóry personelu medycznego

- Podczas ogniska epidemicznego w jednym z holenderskich szpitali (OIT) wykryto nosicielstwo u 25% personelu (nos, skóra), które uległo samoeliminacji (bez leków, w czasie 4 tygodni)
- W innym ognisku w Niemczech wśród 320 osób personelu wykryto na rękach *Acinetobacter* u 18% lekarzy i 29% pielęgniarek



Acinetobacter – szczepy szpitalne vs szczepy pozaszpitalne

- 222 osób – wymazy z rąk – u 10.4% pozaszpitalnych wyizolowano *A.baumannii*

oporność	Szpital (n=101)	DOM (n=23)
3 gen cefalosporyny	88%	9%
Karbapenemy	64%	4%
Aminoglikozydy	43%	4%
MDR	37%	0%

TERAPIA ZAKAŻEŃ *ACINETOBACTER*

- Antybiotyki polipeptydowe (polimyxyny A - E).
- Klinicznie stosowane polimyxyna B i polimyxyna E (kolistyna).
- Znane od prawie 60 lat, początkowo często stosowane, ale w latach 80. ograniczono z powodu nefrotoksyczności
- Głównie stosowana u pacjentów z mukowiscydozą
- Obecnie dożylna kolistyna – z wyboru w przypadku gram-ujemnych wieloopornych drobnoustrojów
- Dwie postacie – miejscowa oraz dożylna/wziwna

Farmakokinetyka/farmakodynamika

- Nie wchłania się z przewodu pokarmowego
- Wydalana przez nerki
- Wiąże się lipidami w tkankach
- W płynie m-rdz. osiąga 25% stężenia we krwi
- Nieaktywna wobec:
 - Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus species*, *Providencia species*, *Serratia species*, *Edwardsiella species*, *Brucella*
 - MIC >8 mg/l - odporne

Kolistyna - dawkowanie

Droga	dawkowanie
dożylnie	2.5-5 mg/kg (31,250-62,500 IU/kg) na dobę w 2-4 dawkach (1 mg kolistyny = 12,500 IU).
Inhalacje	40 mg (500,000 IU) co 12 godz dla pacjentów <40 kg a 80 mg (1 mln IU) co 12 godz dla pacjentów >40 kg w ciężkich i nawrotowych zakażeniach dawka może być podwojona

Antybiotyki alternatywne w leczeniu ciężkich zakażeń *Acinetobacter*

- Tigecyklina – wątpliwości dotyczące break-pointów
- Leczenie skojarzone meropenem + kolistyna
- Synergia kolistyny z cefalosporynami 3 gen. i karbapenemami

Zapobieganie transmisji *Acinetobacter*

- Higiena rąk
 - Środki alkoholowe
- Izolacja kontaktowa
 - rękawiczki
 - Dedykowane sprzęty
- Dekontaminacja środowiska
- Racjonalne stosowanie antybiotyków
- Preselekcja pacjentów – wydzielone sale np. pooparzeniowe

Postępowanie w ognisku *Acinetobacter* w OIT

- Badania na nosicielstwo, posiewy środowiskowe, szczególnie po końcowej dezynfekcji
- Kohortacja pacjentów
- Szkolenie personelu
- Analiza molekularna
- Wstrzymanie nowych przyjęć do oddziału

Skuteczność dezynfekcji skóry wobec *Acinetobacter*

Środki do dezynfekcji skóry

środek	Stopień redukcji skażenia	
	Niskie skażenie (1000cfu/cm ²)	Wysokie skażenie (1mln cfu/cm ²)
mydło	99.9%	92%
70% alkohol etylowy	99.9%	99%
10% Povidone-iodine	99.9%	98%
4% Chlorheksydyna	99.8%	91%

In vitro skuteczność różnych środków alkoholowych

Środek	Dodatkowy składnik	Log ↓
60% isopropyl, 0.05% phenoxyethyl		-0.02
46% ethyl, 27% isopropyl, 1% benzyl		-0.05
70% ethyl	0.3% triclosan	0.3
30% I-propanol, 45% isopropyl	0.2% mecetronium	3.2
60% isopropyl	0.5% chlorheksydyna	>5.0
70% isopropyl	0.5% chlorhexydyna, 0.45% H ₂ O ₂	>5.0
89% isopropyl/ethyl	0.1% chlorheksydyna	>5.0
40% I-propanol, 30% isopropyl	0.1% oktenidyna	>5.0
55% isopropyl	0.5% triklosan	>5.0

Każdy środek badany w rozcieńczeniu 1:10, szczep oporny na cefalosporyny 3 gen

Oporność *Acinetobacter* na chlorheksydyne

- Chromosomalna
- Jest powiązana z opornością na antybiotyki
- Testowano 10 szczepów MDR – MIC, MBC dla chlorheksydydy były podwyższone
 - MIC 32 mg/ml
 - MBC 32 mg/ml

Podsumowanie

- Częsty patogen oportunistyczny
- Wypełnia niszę w oddziałach o wysokim zużyciu antybiotyków
- Wymaga złożonego postępowania dekontaminacyjnego, izolacji oraz polityki antybiotykowej
 - Alkoholowy środek do dezynfekcji rąk z/lub bez dodatkowych składników
 - Możliwość współistnienia oporności na antybiotyki i chlorheksydyne

Niezbędne interwencje w ognisku epidemicznym Acinetobacter - podsumowanie

1. Poszukiwanie i likwidacja rezerwuaru
2. Przerywanie dróg transmisji
3. Racjonalizacja stosowania antybiotyków

- Dekontaminacja powierzchni, szczeg. dotykowych/krytycznych
- Stosowanie skutecznych środków/metod dezynfekcyjnych
- Usuwanie wodnych/wilgotnych rezerwuarów
- Badanie przesiewowe pacjentów i personelu
- Izolacja kontaktowa/kohortacja, aerozol (!)
- Nie wolno leczyć kolonizacji (!!!)

Acinetobacter baumannii - przypadek kliniczny 1

- 74 lata, mężczyzna z POCHP, ChW
- Ostry epizod krwawienia z górnego odcinka p.pok
- Zabieg operacyjny w trybie pilnym
- Po operacji pobyt w OIT
- Trudności w odstawieniu od respiratora (12 dni)
- W 10 dobie wentylacji aspirat tchawiczy – *Acinetobacter baumannii*
- Antybiogram
 - Wrażliwość tylko na kolistynę i tigecyklinę
 - Oporność na wszystkie beta-laktamy, aminoglikozydy, fluorochinolony
- Leczyć?
- Nie leczyć!

Acinetobacter baumannii - przypadek kliniczny 2

- 44 lata, kobieta, wcześniej zdrowa
- Przyjęta z anemią, małopłytkowością
- Nakłucie szpiku – podejrzenie białaczki ostrej
- Intensywna chemioterapia, neutropenia, pogorszenie stanu
- Pobyt w OIT
- W 4 dobie wentylacji sepsa
- Posiew krwi – *Acinetobacter baumannii*
- Antybiogram
 - Wrażliwość tylko na kolistynę i tigecyklinę
 - Oporność na wszystkie beta-laktamy, aminoglikozydy, fluorochinolony
- Leczyć?
- Leczyć kolistyna +/- meropenem iv.

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ!

