

Katarzyna Talaga¹, Małgorzata Bulanda²

CZY ENTEROKOKI OPORNE NA WANKOMYCYNĘ STANOWIĄ PROBLEM W POLSKICH SZPITALACH?

¹Zakład Mykologii, Katedra Mikrobiologii,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
²Zakład Epidemiologii Zakażeń, Katedra Mikrobiologii,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

STRESZCZENIE

Enterokoki odporne na wankomycynę są odpowiedzialne za znaczny odsetek zakażeń szpitalnych na świecie. Mogą one w łatwy sposób rozprzestrzeniać się w środowisku szpitalnym z pacjenta na pacjenta, najczęściej poprzez zanieczyszczone ręce personelu medycznego. Zakażenie najczęściej rozwija się u pacjentów z grup ryzyka, stanowiąc ogromny problem epidemiologiczny, ale również terapeutyczny. Enterokoki wankomycynooporne (VRE - ang. *Vancomycin-Resistant Enterococci*) zaliczono w Polsce do bakteryjnych patogenów alarmowych, uznawanych obecnie za szczególnie groźne dla zdrowia publicznego. Dotychczas opisano osiem fenotypów nabytej oporności na wankomycynę, jednak największe znaczenie kliniczne mają fenotypy *VanA* oraz *VanB* ze względu na częstość występowania i szybkość nabywania tego fenotypu między komórkami enterokoków.

Szczepy VRE izolowane w Polsce należą do szeroko rozpowszechnionego na świecie i w Europie kompleksu klonalnego CC17. Pierwsze szczepy VRE *vanA* opisano w 1996 roku w Gdańsku. Pierwszy izolat VRE o fenotypie *vanB* został wyizolowany w 1999 roku od pacjenta poddawanego długotrwałej terapii wankomycyną hospitalizowanego w oddziale intensywnej terapii w jednym z warszawskich szpitali. Najnowszy raport EARS-Net (ang. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) sytuuje Polskę w gronie państw o odsetku szczepów opornych na poziomie od 10% do < 25%, są to Niemcy, Portugalia, Anglia, Grecja, Rumunia oraz Łotwa.

Słowa kluczowe: wankomycynooporne enterokoki, kolonizacja VRE, zakażenia szpitalne

CEL

Celem niniejszej pracy była ocena sytuacji epidemiologicznej występowania szczepów VRE w szpitalach w Polsce na podstawie przeglądu dostępnego piśmiennictwa.

WSTĘP

Enterokoki jako flora fizjologiczna. Naturalnym miejscem występowania enterokoków u zdrowych ludzi jest śluzówka przewodu pokarmowego, szczególnie jelita grubego, jamy ustnej oraz cewki moczowej, a u kobiet także pochwy (1). W treści jelit zdrowego dorosłego człowieka występują przede wszystkim dwa

gatunki enterokoków. Dominuje *E. faecalis* (39-95%), a następnie *E. faecium* (3-47%) spełniając funkcję ochronną przed zasiedleniem śluzówki przez bakterie patogenne (1). Enterokoki bytują również w przewodzie pokarmowym zwierząt oraz w środowisku, wodzie, ściekach a także w żywności (2,3).

Pierwsze przypadki VRE. Przez długi czas enterokoki były uznawane za drobnoustroje względnie chorobotwórcze, tylko w sporadycznych przypadkach wywołujące zakażenia u ludzi (2,3). Jednak znaczenie enterokoków jako czynników wywołujących zakażenia rośnie od lat 80. ubiegłego wieku, gdy wyizolowano pierwsze szczepy wankomycynooporne (VRE – ang. *Vancomycin-Resistant Enterococci*) z materiału klinicznego. W Europie w 1988r. było to w Anglii i Francji oraz w 1989 r. w Stanach Zjednoczonych (4).

ZAKAŻENIA SZPITALNE O ETIOLOGII ENTEROKOKOWEJ

Rodzaj *Enterococcus* jest czynnikiem etiologicznym zakażeń m. in. układu moczowego, ran oparzeniowych, odleżynowych, zapaleń dróg żółciowych, zapalenia wsierdza, sepsy, ropni wewnątrzbrzusznych oraz zapalenia otrzewnej (4). Zakażenia spowodowane przez enterokoki rozwijają się u pacjentów z grup ryzyka, w tym pacjentów z chorobami rozrostowymi i towarzyszącą temu neutropenią, u chorych z niewydolnością lub przewlekłą chorobą wątroby oraz po przeszczepach narządów, także u chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii (3,4). Największe wyzwanie epidemiologiczne stanowią infekcje o etiologii enterokokowej, do których dochodzi w środowisku szpitalnym.

Enterokoki wykazują dużą tolerancję na czynniki fizyko-chemiczne np. na obecność środków dezynfekcyjnych. Są zdolne do bytowania w ekstremalnych temperaturach, wysokim pH i stężeniu soli (3). Mogą w łatwy sposób rozprzestrzeniać się w środowisku szpitalnym z pacjenta na pacjenta, najczęściej poprzez ręce personelu medycznego (3).

FENOTYPY OPORNOŚCI NA ANTYBIOTYKI

Zakażenia o etiologii *Enterococcus spp.* stanowią również istotny problem terapeutyczny, gdyż szczepy te posiadają naturalną i nabytą oporność na większość powszechnie stosowanych w leczeniu antybiotyków. Gatunek *E. faecium* jest naturalnie odporny na cefalosporyny, niskie stężenia aminoglikozydów, klindamycynę, trimetoprim/sulfametoksazol, linkozamidy oraz charakteryzuje go obniżona wrażliwość na penicyliny.

Enterokoki posiadają również mechanizmy oporności nabytej, spośród których największe obecnie znaczenie kliniczne i epidemiologiczne mają: oporność na wysokie stężenia antybiotyków aminoglikozydowych (HLAR - ang. *High Level Aminoglycoside Resistance*) oraz oporność na glikopeptydy (VRE – ang. *Vancomycin-Resistant Enterococci*) (5). Opisano dotychczas osiem fenotypów nabytej oporności na glikopeptydy: *VanA*, *VanB* (warianty *B1-B3*), *VanD*, *VanE*, *VanG*, *VanL*, *VanM* i *VanN*. Znany jest także jeden fenotyp oporności naturalnej – *VanC*, który jest unikatowy dla gatunków *E. gallinarum* oraz *E. casseliflavus* (6). Największe znaczenie kliniczne mają fenotypy *VanA* oraz *VanB* ze względu na częstość występowania i szybkość nabywania tego fenotypu między komórkami enterokoków za pomocą ruchomych elementów genetycznych - plazmidów i transpozonów. Lokalizacja genów związanych z fenotypem *VanA* i *VanB* w ruchomych elementach genetycznych warunkuje wysoki potencjał epidemiczny tych szczepów (3,5).

POWSTANIE FENOTYPU VRE

Środowisko szpitalne jest szczególnie odpowiedzialne za presję selekcyjną i spowodowało powstanie wieloopornych szczepów enterokoków poprzez nadmierne stosowanie w leczeniu zamkniętym, a także ambulatoryjnym w latach 90-tych XX wieku antybiotyków oraz chemioterapeutyków (cefalosporyn, aminoglikozydów oraz fluorochinolonów) doprowadzając do pojawienia się szczepów VRE (1). Wytworzenie oporności na glikopeptydy przebiegało dwutorowo. W Stanach Zjednoczonych szczepy VRE wyselekcjonowały się pod wpływem masowego stosowania wankomycyny w terapii zakażeń szczepami metycylinoopornymi *S. aureus* (MRSA – ang. *Methicillin Resistant S. aureus*), a także w postaci *per os* do leczenia biegunki poantybiotykowej o etiologii *Clostridium difficile*. W USA nie zaobserwowano pozaszpitalnych rezerwuarów VRE (3). Natomiast w Europie za główny rezerwuar szczepów VRE uznawane są zwierzęta hodowlane (np. kurczaki) karmione paszą z dodatkiem awoparcyny (glikopeptyd, od 1998r. w krajach UE zabroniony suplement paszowy). Produkty spożywcze pochodzenia zwierzęcego uznaje się za jedno z ważniejszych wektorów uczestniczących w przeniesieniu szczepów VRE od zwierząt do człowieka. Drugim, również pozaszpitalnym rezerwuarem szczepów VRE, mogą być ludzie zdrowi - bezobjawowi nosiciele (7). Uprzednie skolonizowanie szczepami VRE może doprowadzić do zakażenia VRE. Jednak u osób z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym zakażenia rozwijają się rzadziej, gdyż taka populacja nosicieli jest mniej podatna na zakażenia. Nosicielstwo VRE w odbycie może utrzymywać się przez długi czas – od kilku tygodni do kilku miesięcy (8).

OPCJE TERAPEUTYCZNE

Alternatywy terapeutyczne w leczeniu zakażeń enterokokami wielolekoopornymi, w tym opornymi na glikopeptydy są ograniczone do antybiotyków wprowadzonych stosunkowo niedawno do leczenia szpitalnego i są to chinuprystyna/dalfoprystyna, linezolid, tigeocyklina, daptomycyna. Jednak leki te są dopuszczone do leczenia tylko niektórych schorzeń i oporność na nie jest już opisywana w literaturze (17).

CZYNNIKI WIRULENCJI

Izolaty VRE odnotowywane w Polsce należą do szeroko rozpowszechnionego na świecie i w Europie kompleksu klonalnego (ang. *Clonal Complex*) CC17, który wydzielono w oparciu o zastosowanie metody molekularnej MLST (ang. *Multilocus Sequence Typing*).

Szczepki *E. faecium* należące do kompleksu klonalnego CC17 charakteryzują się, oprócz oporności na wankomycynę, także opornością na ciprofloksacynę i ampicylinę oraz określonymi cechami genetycznymi (9). Należy do nich obecność potencjalnych czynników wirulencji, między innymi zewnątrzkomórkowe białko powierzchniowe Esp (kodowane przez gen *esp*), hialuronidaza (kodowaną przez gen *hyl_{Efm}*) oraz białko wiążące kolagen Acm (kodowane przez gen *ace*). Ułatwiają one enterokom przetrwanie w środowisku placówek leczniczych. Enterokoki, które posiadają czynniki warunkujące zjadliwość są potencjalnie zdolne do wywołania zakażenia o cięższym przebiegu niż szczepki ich pozbawione. Nadal trwają badania pozwalające lepiej zrozumieć różnice w patogenności szczepów wywołujących zakażenia oraz szczepów niechorobotwórczych (10,11,12).

VRE W POLSCE – AKTY PRAWNE

Unikatowe właściwości i rola w zakażeniach szpitalnych doprowadziły do zakwalifikowania enterokoków do patogenów alarmowych. W Polsce od 1 stycznia 2012 roku obowiązuje Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 23 grudnia 2011 roku w sprawie listy czynników alarmowych, rejestrów zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitali. Wśród bakteryjnych patogenów alarmowych, uznawanych obecnie za szczególnie groźne dla zdrowia publicznego, wymieniono w pozycji drugiej „enterokoki (*Enterococcus* spp.) oporne na glikopeptydy (VRE) lub oksazolidynony” (13). Niniejsze rozporządzenie jest kontynuacją obowiązku monitorowania zakażeń szpitalnych, które w Polsce reguluje ustawa z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu i zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Ustawa nakłada również obowiązek zapobiegania oraz zwalczania zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, w tym zasady i tryb rozpoznawania i monitorowania sytuacji epidemiologicznej oraz podejmowania działań przeciwepidemicznych i zapobiegawczych w celu unieszkodliwienia źródeł zakażenia, przecięcia dróg szerzenia się zakażeń i chorób zakaźnych oraz uodpornienia osób podatnych na zakażenie (14).

Ogniska epidemiczne powinny być zgłaszane przez Zespoły Kontroli Zakażeń Szpitalnych do terenowych stacji sanitarno-epidemiologicznych, a te w ramach obowiązującego systemu sprawozdawczego powinny przysyłać informacje do Wojewódzkich Stacji Sanitarно-Epidemiologicznych (WSSE). Kolejnymi ogniwami systemu nadzoru epidemiologicznego są: Główny Inspektor Sanitarny, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, Europejskie Centrum Kontroli Chorób (ECDC) oraz Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

Najważniejszym elementem w procesie prawidłowej kontroli zakażeń szpitalnych jest właściwy system ich rejestracji. Istotnym elementem kontroli jest również odpowiedni nadzór mikrobiologiczny. Polega on na systematycznym zbieraniu, analizie i interpretacji danych dotyczących czynników etiologicznych zakażeń i ich wrażliwości na antybiotyki. Umożliwia to rozpoznanie udziału poszczególnych czynników w wybranej formie klinicznej zakażenia oraz ocenę zmian zachodzących w lekooporności (15). Czułość istniejącego systemu nadzoru epidemiologicznego jest trudna do oszacowania. Zależy on między innymi od zdolności diagnostycznych personelu medycznego i zakresu prowadzonych badań w laboratoriach mikrobiologicznych. A także od poziomu wywiązywania się lekarzy i kierowników laboratoriów z obowiązku zgłaszania zakażeń oraz patogenów alarmowych.

SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA VRE W POLSCE

Pierwsze izolaty VRE zostały odnotowane w Polsce w 1996 roku. Były to trzy szczepki *E. faecium* niosące operon *vanA*, nie spokrewnione z sobą genetycznie, wyizolowane od dorosłych pacjentów hospitalizowanych na oddziale hematologii Kliniki Uniwersyteckiej w Gdańsku (16,17). Pierwszy izolat VRE o fenotypie *vanB*, niosący wariant genu *vanB2*, został wyizolowany w 1999 roku od pacjenta poddawanego długotrwałej terapii wankomycyną hospitalizowanego w oddziale intensywnej terapii (OIT) w jednym z warszawskich szpitali. Wprowadzenie odpowiednich procedur kontroli zakażeń pozwoliło zapobiec dalszemu rozprzestrzenianiu się VRE w tym szpitalu (18). W okresie 1999-2000, wystąpiło ognisko (niezależne od poprzedniego) spowodowane przez enterokoki o fenotypie *vanB* w innym warszawskim szpitalu specjalizującym się w leczeniu pacjentów hematologicznych (19). W 2005 roku wystąpiło nieco odmienne, mieszane ognisko epidemiczne, wywołane szczepkami z gatunków *E. faecium* oraz *E. raffinosus* niosącymi operon *vanA*. Ognisko dotyczyło oddziałów hematologicznego, nefrologicznego oraz chirurgicznego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (20).

Jednak znaczna większość zarejestrowanych w Polsce ognisk epidemicznych o etiologii VRE była i jest spowodowana przez gatunek *E. faecium* (16,17,21). W 2009 roku miały miejsce ogniska o fenotypie VRE *vanA*, które jednocześnie wystąpiły w Klinice Onkologii oraz Klinice Hematologii i Transplantologii w Warszawie (21). W literaturze opisywano również występowanie szczepów VRE pochodzących od pacjentów Szpitala Uniwersyteckiego we Wrocławiu (lata 2007-2009) a także od pacjentów po transplantacjach jedne-

go z warszawskich szpitali (lata 2010-2012) (10,16). W 2012 roku i 2013 roku wystąpiły po 2 ogniska VRE w jednym z specjalistycznych szpitali w Krakowie (niepublikowane dane autora, 22,23)

Ogniska epidemiczne wywołane przez szczepy VRE występują w Polsce sporadycznie i mają zasięg lokalny (Tab. I,17). W 2012 roku ogniska zakażeń szpitalnych o etiologii VRE *E. faecium* stanowiły 1,3% wśród czynników alarmowych wywołujących ogniska epidemiczne w stosunku do łącznej liczby zgłoszonych ognisk, w roku 2013 było to 2%, a w 2014 roku 1% (24,25). Postacią kliniczną zakażeń szpitalnych, z której izolowano jako czynnik etiologiczny VRE *E. faecium* (wraz z *K. pneumoniae* ESBL, *S. aureus* MRSA) były zakażenia miejsca operowanego, które stanowiły w 2012 r. 6,3%, w 2013r. 6,9%, a w 2014 r. 4,5% wśród wszystkich postaci klinicznych zakażeń szpitalnych (21,22). Konsultant Krajowy w dziedzinie Mikrobiologii Lekarskiej uznaje, że w najbliższych latach w oddziałach intensywnej terapii (OIT) w Polsce większym problemem, niż zakażenia VRE, będzie rozprzestrzenianie się zakażeń lekoopornymi pałeczkami Gram ujemnymi (szczepy KPC, *A. baumannii* odporne na karbapenemy oraz wielolekooporne *P. aeruginosa*) (26).

Występowanie patogenów alarmowych stało się istotnym problemem w skali regionalnej oraz globalnej. W 1998 roku ECDC utworzyło sieć monitorowania oporności drobnoustrojów EARS-Net (ang. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*), zbierającą dane o zakażeniach inwazyjnych patogenami lekoopornymi również z naszego kraju i zestawiającą je z danymi z innych krajów europejskich. Dane gromadzone corocznie w sieci EARS-Net (do 2009 roku) umieszczały Polskę w gronie krajów, w których szczepy VRE nie stanowiły istotnego problemu epidemiologicznego. Dane za tamten okres należy jednak analizować ostrożnie, ponieważ liczba badanych izolatów pochodzących z Polski w ciągu roku była niewielka, zwłaszcza dla *E. faecium* (17).

W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy (oprócz Grecji) zakażenia VRE *E. faecalis* nie stanowią istotnego problemu w placówkach służby zdrowia. Trend taki utrzymuje się od kilku lat, również obecnie. Natomiast sytuacja VRE *E. faecium* przedstawia się odmiennie. Według danych sieci EARS-Net za 2009 rok Polskę zaliczono do krajów o niskim poziomie (<5%) zakażeń wywołanych szczepami VRE *E. faecium*. Jednak w tym samym czasie sytuacja epidemiologiczna krajów sąsiednich (Niemcy i Słowacja -5 do <10%; Litwa - 10 do <25%) oraz krajów, w których mieszka i pracuje wielu Polaków (Irlandia – 25 do <50%, Anglia- 10 do <25%), a także krajów, do których Polacy chętnie podróżują (Grecja – 25 do <50%, Portugalia- 10 do <25%) była odmienna i były to kraje posiadające wysokie i najwyższe odsetki zakażeń wywołanych przez

szczepy VRE w Europie. Najnowszy raport EARS-Net (dane za rok 2013) sytuuje Polskę w gronie państw o odsetku szczepów opornych na poziomie powyżej 10% a mniej niż 25%, są to Niemcy, Portugalia, Anglia, Grecja, Rumunia oraz Łotwa. Najwyższy odsetek szczepów VRE *E. faecium* (>25%) nadal utrzymuje się w Irlandii (27). Danym z sieci EARS-Net należy przyglądać się z należytą uwagą i odpowiednio interpretować, gdyż na przestrzeni lat zgłaszalność inwazyjnych zakażeń o etiologii VRE w różnych krajach Europy znacznie się różniła, m.in. ze względu na zmienną liczbę laboratoriów przysyłających dane oraz ze względu na stosowane różne wytyczne, według których kwalifikowano szczepy jako odporne (17,28). Być może różnice w odsetku występowania szczepów VRE w Europie wynikają z różnej polityki antybiotykowej w różnych krajach.

PODSUMOWANIE

Nabywanie oporności przez bakterie z rodzaju *Enterococcus* jest wynikiem plastyczności genomu tych ziarenkowców, jak również ciągłej presji selekcyjnej, jakiej są poddawane w środowisku szpitalnym. Szczepy heterogenne i bardziej wrażliwe na antybiotyki są wypierane przez szczepy enterokoków należące do wielolekoopornych hiperepidemicznych kompleksów klonalnych.

Większość zarejestrowanych w Polsce ognisk epidemicznych o etiologii VRE była i jest spowodowana przez gatunek *E. faecium*, który jest głównym źródłem oporności na glikopeptydy o fenotypie *vanA* i *vanB*. Ogniska epidemiczne wywołane przez szczepy VRE występują w Polsce sporadycznie i mają zasięg lokalny. Dotychczas opisane w literaturze ogniska epidemiczne VRE głównie występowały w placówkach hospitalizujących pacjentów onkologicznych i onkologiczno-hematologicznych. Z raportów rocznych WSSE wynika, iż w ostatnich trzech latach nie wystąpiło żadne ognisko epidemiczne o etiologii VRE w województwie opolskim, podlaskim, śląskim i zachodniopomorskim. Niestety dane publikowane na stronach internetowych WSSE mają ograniczoną wartość, gdyż nie każda placówka uwzględnia dane o ogniskach epidemicznych w tych zestawieniach.

Otrzymano: 5.10.2015 r.

Zaakceptowano do publikacji: 12.11.2015 r.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Talaga

Zakład Mykologii, Katedra Mikrobiologii

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Ul.Czysta 18, 31-121 Kraków

Tel.12 633 08 77 wew.231

E-mail: talagakatarzyna@wp.pl