

Iek. Maria Pawlak

**Ocena skuteczności procedur przeciwepidemicznych
redukujących ryzyko transmisji pałeczek jelitowych
produkujących karbapenemazy w środowisku szpitalnym**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Aneta Nitsch-Osuch

Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego WUM



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2020

Streszczenie w języku polskim

Ocena skuteczności procedur przeciwepidemicznych redukujących ryzyko transmisji pałeczek jelitowych produkujących karbapenemazy w środowisku szpitalnym

Wprowadzenie. W Polsce oraz na świecie odnotowano niepokojące zjawisko rozprzestrzeniania się szczepów pałeczek Gram-ujemnych z rodziny *Enterobacteriaceae* produkujących betalaktamazy z rodzaju karbapenemaz. Szybkie rozprzestrzenianie się pałeczek *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy (CPE), w tym *Klebsiella pneumoniae* NDM, stanowi obecnie jeden z najpoważniejszych problemów opieki zdrowotnej i zagrożenie bezpieczeństwa pacjentów. Najważniejszą przesłanką do przeprowadzenia badania była zła i pogarszająca się w przeciągu krótkiego czasu sytuacja epidemiologiczna, zarówno w Polsce, jak i w województwie mazowieckim, w zakresie występowania zakażeń objawowych i kolonizacji wywołanych przez pałeczki jelitowe wytwarzające karbapenemazy, zwłaszcza *Klebsiella pneumoniae* NDM.

Cele badania. 1. Ocena sytuacji epidemiologicznej w zakresie rozprzestrzeniania się zakażeń objawowych oraz kolonizacji wywołanych przez pałeczki jelitowe wytwarzające karbapenemazy, szczególnie *Klebsiella pneumoniae* NDM, w województwie mazowieckim w latach 2016-2017. 2. Ocena skuteczności procedur przeciwepidemicznych, mających na celu ograniczenie rozprzestrzeniania się zakażeń objawowych i kolonizacji wywołanych przez pałeczki jelitowe produkujące karbapenemazy, głównie *Klebsiella pneumoniae* NDM, realizowanych w szpitalach, ze szczególnym uwzględnieniem wykonywania mikrobiologicznych badań przesiewowych.

Material i metody. Przeprowadzone badanie miało charakter badania retrospektywnego, obserwacyjnego. Dokonano analizy danych pochodzących z okresu od 1 stycznia 2016 roku do 31 grudnia 2017 roku. Do analiz w ramach badania włączono dane pochodzące z 168 szpitali zostających pod nadzorem Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej (WSSE) w Warszawie, w tym: 87 (52%) szpitali w Warszawie; 81 (48%) szpitali poza Warszawą. W celu oceny sytuacji epidemiologicznej w zakresie szerzenia się zakażeń i kolonizacji wywołanych przez *Klebsiella pneumoniae* NDM w województwie mazowieckim dokonano analizy danych pochodzących z: ankiety dotyczącej wdrożenia procedury badań przesiewowych; zgłoszeń i raportów, takich jak: podejrzenie ogniska epidemicznego, wygaszenie ogniska epidemicznego, roczny raport o zakażeniach szpitalnych, roczny raport o patogenach alarmowych. W analizie

uwzględniono zgłoszone do WSSE ogniska epidemiczne, a wśród ognisk wywołanych przez *Klebsiella pneumoniae* NDM wyróżniono te, w których występowały zakażenia objawowe oraz te, w którym występowały kolonizacje, z podziałem na szpitale w Warszawie i poza Warszawą; czas trwania (wygaszania) oraz nawrotowość ognisk epidemicznych, wywołanych przez *Klebsiella pneumoniae* NDM; specyfikę szpitala/oddziału ze stwierdzonym ogniskiem epidemicznym wywołanym przez *Klebsiella pneumoniae* NDM; postaci zakażeń wywołanych przez *Klebsiella pneumoniae* NDM. Obliczono: zapadalność na zakażenia i kolonizacje wywołane przez *Klebsiella pneumoniae* NDM (liczba przypadków/1000 osób, dane demograficzne (liczba ludności w województwie mazowieckim i poszczególnych powiatach) zaczerpnięto z Głównego Urzędu Statystycznego, www.gus.gov.pl), ryzyko wystąpienia ogniska epidemicznego wywołanego przez *Klebsiella pneumoniae* NDM w szpitalu w Warszawie oraz poza Warszawą. W celu oceny skuteczności wdrożonych w latach 2016-2017 w szpitalach procedur przeciwepidemicznych, mających na celu zmniejszenie transmisji pałeczek jelitowych produkujących karbapenemazy, głównie *Klebsiella pneumoniae* NDM, w środowisku szpitalnym, dokonano analizy: danych pochodzących z raportów z wygaszenia ogniska epidemicznego; danych z ankiety dotyczącej wdrożenia procedury badań przesiewowych, ze szczególnym uwzględnieniem informacji o liczbie i czasie wykonanych mikrobiologicznych badań przesiewowych. W analizie mającej na celu ocenę skuteczności wdrażanych procedur przeciwepidemicznych uwzględniono: rodzaj wdrożonych procedur przeciwepidemicznych; liczbę wykonanych mikrobiologicznych badań przesiewowych: w poszczególnych latach; w zależności od uwarunkowań geograficznych (szpitale warszawskie vs szpitale pozawarszawskie); w zależności od czasu ich wykonywania (w dniu przyjęcia do szpitala vs po 48 godzinach od przyjęcia do szpitala); wyniki badań przesiewowych w poszczególnych latach w zależności od uwarunkowań geograficznych (szpitale warszawskie vs szpitale pozawarszawskie); w zależności od czasu ich wykonywania (w dniu przyjęcia do szpitala vs po 48 godzinach od przyjęcia do szpitala).

Analiza statystyczna. Dla danych zawierających informacje o ogniskach kolonizacyjnych i objawowych w zależności od roku wystąpienia, jednostki oraz lokalizacji obliczono częstość wystąpienia (w procentach). Sprawdzone testem Lillieforsa normalność rozkładu czasu sumarycznego (tygodnie) trwania ognisk objawowych i kolonizacyjnych. Z uwagi na brak normalności rozkładu czasów trwania zastosowano do porównań test nieparametryczny Manna-Whitney'a. Obliczano różnicę ryzyka (RR), porównując

ryzyko zakażenia lub kolonizacji CPE w ognisku epidemicznym oraz poza ogniskiem epidemicznym. W celu oceny skuteczności wdrożonego postępowania przeciwepidemicznego w postaci wykonywania mikrobiologicznych badań przesiewowych porównano istotność różnic częstości wystąpienia ognisk epidemicznych wywołanych przez CPE pomiędzy dwoma lokalizacjami: szpitale warszawskie vs szpitale pozawarszawskie, w zależności od roku oraz czasu wykonywania badań przesiewowych (w dniu przyjęcia do szpitala vs po 48 godzinach od przyjęcia do szpitala). Podane wartości p obliczono przy hipotezie alternatywnej, zakładającej iż badane proporcje są różne. Hipotezę zerową, zakładającą równość badanych cech, odrzucono na rzecz hipotezy alternatywnej, jeżeli uzyskana wartość p była mniejsza niż 0,05 (przyjęty poziom istotności $p=0,05$). Ponadto, obliczono wartości estymatora ilorazu szans (OR) oraz 95% przedziały ufności (95% CI) dla OR, stosując przy wyznaczaniu metodę Fischera lub Wilsona. Dla zmiennych nominalnych, zastosowano test nieparametryczny chi-kwadrat (χ^2).

Wyniki. 1. Ocena sytuacji epidemiologicznej. Stwierdzono wzrastającą liczbę ognisk zakażeń szpitalnych zgłoszonych w województwie mazowieckim: 79 ognisk epidemicznych w 2016 roku i 94 w 2017 roku. W przypadku ognisk epidemicznych o etiologii bakteryjnej, najczęściej wykrywanym patogenem była *Klebsiella pneumoniae* NDM, stanowiąc 38,8% oraz 43% bakteryjnych czynników etiologicznych, odpowiednio w 2016 i 2017 roku. Zapadalność na zakażenia wywołane przez *Klebsiella pneumoniae* NDM (objawowe i bezobjawowe) wynosiła w województwie mazowieckim 0,96/1000 hospitalizacji w 2016 roku i 2,04/1000 hospitalizacji w 2017 roku. Stwierdzono w roku 2017 w porównaniu do roku 2016 zwiększoną liczbę rozpoznanych i zgłoszonych ognisk zakażeń wywołanych przez *Klebsiella pneumoniae* NDM, jak i zwiększoną liczbę transmisji kolonizacji. Proporcje pacjentów pozostających w ogniskach epidemicznych w odniesieniu do pacjentów, u których stwierdzano transmisję kolonizacji pozostawały podobne (22% i 23% odpowiednio w roku 2016 i 2017). Liczba transmisji *Klebsiella pneumoniae* NDM raportowanych w szpitalach w Warszawie w 2017 roku była niższa w porównaniu do roku 2016 (34 vs 30 przypadków), podczas gdy w szpitalach poza Warszawą zaistniała sytuacja odwrotna: liczba transmisji wzrosła z 16 do 44 przypadków. Zaobserwowano, że w szpitalach w Warszawie w analizowanym okresie częściej występowała wśród pacjentów transmisja kolonizacji (68% i 77% odpowiednio w 2016 i 2017 roku), podczas gdy w szpitalach poza Warszawą częstość występowania ognisk epidemicznych i transmisji kolonizacji była podobna i utrzymywała się na stałym poziomie na przestrzeni dwóch analizowanych lat. Ryzyko wystąpienia ogniska

objawowego było niższe w szpitalach w Warszawie w porównaniu do szpitali poza Warszawą, podczas gdy ryzyko wystąpienia ogniska kolonizacji było wyższe w szpitalach w Warszawie w porównaniu do szpitali poza Warszawą. Stwierdzono brak różnic w ryzyku wystąpienia ognisk objawowych w latach 2016 i 2017, dotyczyło to szpitali w Warszawie i poza Warszawą, podczas gdy ryzyko ognisk kolonizacji było wyższe w 2017 roku w porównaniu do 2016 roku, dotyczyło to szpitali w Warszawie i poza Warszawą.

Wyniki 2. Ocena skuteczności procedur przeciwepidemicznych. Prawidłowa izolacja pacjentów zakażonych lub skolonizowanych patogenem alarmowym była stosowana rzadko: w 38% szpitali w 2016 roku i w 49,5% szpitali w 2017 roku. Średnia liczba wykonanych przez personel medyczny procedur dezynfekcji rąk była niska i wynosiła 12 ml w 2016 roku i 13,5 ml /pacjenta/dobę w 2017 roku. Średnie roczne zużycie preparatu dezynfekcyjnego było niskie i podobne w obu analizowanych latach (40 ml). Liczba audytów wewnętrznych wykonywanych w szpitalach była niska i wynosiła od 1 do 9 rocznie, średnio 4,8 w 2016 roku i 3,9 w 2017 roku. Liczba wykonanych mikrobiologicznych badań przesiewowych zwiększyła się w analizowanym okresie z 68319 w 2016 roku do 128373 w 2017 roku. W szpitalach poza Warszawą w porównaniu do szpitali w Warszawie istotnie częściej uzyskiwano dodatni wynik badania przesiewowego po 48 godzinach hospitalizacji ($p < 0,05$, OR 0,16 (95% CI 0,14-0,18) i OR 0,13 (95% CI 0,12-0,15) odpowiednio w 2016 i 2017 roku).

W Warszawie w szpitalach wykonujących mikrobiologiczne badania przesiewowe, liczba ognisk epidemicznych zakażeń objawowych wywołanych przez *Klebsiella pneumoniae* NDM zmniejszyła się (11 w 2016 roku, 7 w 2017 roku). W szpitalach poza Warszawą, nie wykonujących lub wykonujących małą liczbę badań przesiewowych, liczba ognisk epidemicznych zakażeń objawowych wywołanych przez *Klebsiella pneumoniae* NDM wzrosła i zarejestrowano: 8 ognisk epidemicznych w 2016 roku, 24 ogniska epidemiczne w 2017 roku. Ryzyko wystąpienia ognisk epidemicznych było istotnie niższe w szpitalach w Warszawie, w których implementowano zalecenia wykonywania badań przesiewowych niż w szpitalach województwa mazowieckiego, poza Warszawą, w których tej procedury nie wdrożono ($p < 0,05$ OR 0,63, 95% CI 0,21-0,87).

Wnioski. 1. Sytuację epidemiologiczną w zakresie występowania zakażeń i kolonizacji wywołanych przez pałeczki jelitowe produkujące karbapenemazy, szczególnie *Klebsiella pneumoniae* NDM, w województwie mazowieckim należy określić jako niekorzystną i dynamiczną, co implikuje konieczność monitorowania wdrażanych działań przeciwepidemicznych. **2.** Wdrożenie procedury mikrobiologicznych badań

przesiewowych ma istotny i korzystny wpływ na ryzyko wystąpienia ognisk epidemicznych zakażeń objawowych wywołanych przez *Klebsiella pneumoniae* NDM, co potwierdza jej skuteczność w redukowaniu ryzyka transmisji w środowisku szpitalnym. 3. Wskazane jest częstsze niż dotychczas wykonywanie mikrobiologicznych badań przesiewowych po 48 godzinach od przyjęcia do szpitala (oprócz badania wykonywanego w dniu przyjęcia do szpitala), co zwiększa szansę wykrycia kolonizacji wywołanej przez *Klebsiella pneumoniae* NDM.