



GARISPANDUAN

PELAKSANAAN PROSES NOTIFIKASI DAN PENGURUSAN

“CARBAPENEM RESISTANT *ENTEROBACTERIACEAE*” (CRE)

DI HOSPITAL-HOSPITAL KEMENTERIAN KESIHATAN

EDISI KETIGA

Disediakan oleh Bahagian Perkembangan Perubatan - Mei 2013

**PELAKSANAAN PROSES NOTIFIKASI DAN PENGURUSAN
“CARBAPENEM RESISTANT *ENTEROBACTERIACEAE*” (CRE)
DI HOSPITAL-HOSPITAL KEMENTERIAN KESIHATAN**

TUJUAN

1. Tujuan garis panduan ini dikeluarkan adalah untuk;
 - 1.1 Memaklumkan mengenai pelaksanaan proses notifikasi CRE dan langkah-langkah bagi memperkukuhkan pengendalian dan rawatan kes-kes ini di hospital Kementerian Kesihatan.
 - 1.2 Menggariskan tindakan yang perlu di ambil oleh semua jabatan dalam pengendalian kes-kes CRE bagi memastikan usaha-usaha pencegahan dan kawalan hospital dilaksanakan dengan segera dan berkesan.

PENGENALAN

2. Survelans epidemiologi global menunjukkan peningkatan kekebalan antibiotik terhadap *Enterobacteriaceae* bacteria, seperti *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* yang merupakan flora normal di usus. Walaubagaimana pun, bacteria ini kerap mengakibatkan infeksi saluran urinari, saluran darah dan jangkitan bawaan hospital. Carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem dan doripenem) merupakan antibiotik yang digunakan untuk rawatan jangkitan yang disebabkan oleh bacteria gram-negatif yang telah rintang terhadap pelbagai jenis antibiotik. Jangkitan yang disebabkan oleh bacteria yang rintang kepada carbapenem adalah sukar untuk dirawat dan perlu dikawal daripada merebak.
3. Kerintangan carbapenem di kalangan bacteria *Enterobacteriaceae* boleh disebabkan oleh kombinasi ESBL atau AmpC, dengan kehilangan ‘porin’ di

permukaan bakteria yang menyebabkan ketaktelapan (impermeability). Mekanisma kerintangan ini tidak stabil dan bakteria tersebut jarang merebak. Yang menjadi kebimbangan sekarang ialah kerintangan carbapenem yang berlaku apabila bakteria *Enterobacteriaceae* memperolehi gen-gen yang rintang terhadap carbapenem seperti gen NDM, IMP, VIM, KPC dan OXA-48. Bakteria yang memperolehi salah satu gen tersebut akan mengeluarkan enzim 'carbapenemase' iaitu enzim yang memusnahkan antibiotik carbapenems, cephalosporins dan hampir seluruh antibiotik beta-lactams.

4. Bakteria yang mengeluarkan enzim 'carbapenemase' ini dipanggil 'carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*' dan di dalam garis panduan ini dirujuk sebagai carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). Implikasi serius bakteria yang mengeluarkan carbapenemase ini ialah kemampuan menyebarkan gen rintang antibiotik dikalangan bakteria dari spesis lain. Setakat ini gen NDM-1 merupakan penyebab utama dalam kes-kes CRE di Malaysia. Oleh yang demikian, pengenalpastian bakteria dan kawalan infeksi serta pengawalan penggunaan antibiotik sangat penting untuk menghalang penyebaran bakteria tersebut.
5. Garis panduan ini dikeluarkan bagi menggariskan tindakan yang perlu dimulakan dengan segera apabila kes CRE dikesan dan disahkan secara mikrobiologikal. Pengesanan dan intervensi awal adalah penting untuk mencegah kejadian wabak.

PELAKSANAAN PROSES NOTIFIKASI DAN PENGURUSAN KES CRE

6. Secara keseluruhannya, proses notifikasi dan pengurusan CRE melibatkan tiga langkah utama;

6.1 Pengesanan Kes

Makmal di setiap hospital akan menjalankan ujian saringan CRE pada setiap isolat yang diterima. Tatacara pemilihan ujian dan pengesanan oleh makmal adalah mengikut carta alir pada ***Laboratory Detection of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae*** seperti di **Lampiran I**.

6.2 Pengurusan Kes yang disyaki

Pengurusan kes yang disyaki adalah mengikut carta alir ***Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Management*** seperti di **Lampiran II**. Jika terdapat kes CRE yang disyaki oleh makmal, Pakar Klinikal Mikrobiologi atau pegawai sains (mikrobiologi) perlu memaklumpkannya kepada Pakar Klinikal yang merawat pesakit dan Pengerusi Kawalan Infeksi Hospital dengan segera agar langkah pencegahan dan kawalan infeksi dapat dimulakan.

Seterusnya, Pakar yang merawat pesakit bertanggungjawab untuk melengkapkan **Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae Investigation Form (CRE/MOH/2013)** seperti di **Lampiran III**. Pengerusi Jawatankuasa Kawalan Infeksi Hospital perlu memastikan borang penyiasatan tersebut dilengkapkan.

Borang Penyiasatan CRE yang telah lengkap perlu di hantar melalui Pengerusi Kawalan Infeksi Hospital atau Pengarah Hospital kepada Unit Kawalan Infeksi, Cawangan Kualiti Penjagaan Perubatan, Bahagian Perkembangan Perubatan, dan salinan perlu dihantar kepada Pengerusi Kawalan Infeksi Negeri. Borang Penyiasatan CRE hendaklah dihantar dalam masa sebulan selepas kes CRE dikesan.

6.3 Strategi Kawalan Infeksi

Pada masa yang sama langkah-langkah pencegahan dan kawalan infeksi yang dikhususkan bagi pesakit dan kontak perlu dijalankan oleh anggota kesihatan di wad mengikut ***Infection Control Strategies to Reduce CRE Transmission*** seperti di **Lampiran IV**.

Proses dan prosedur bagi penyaringan kontak perlulah mengikut carta alir ***Protocol for Screening of Close Contacts of CRE Patients*** yang di tunjukkan di **Lampiran V**.

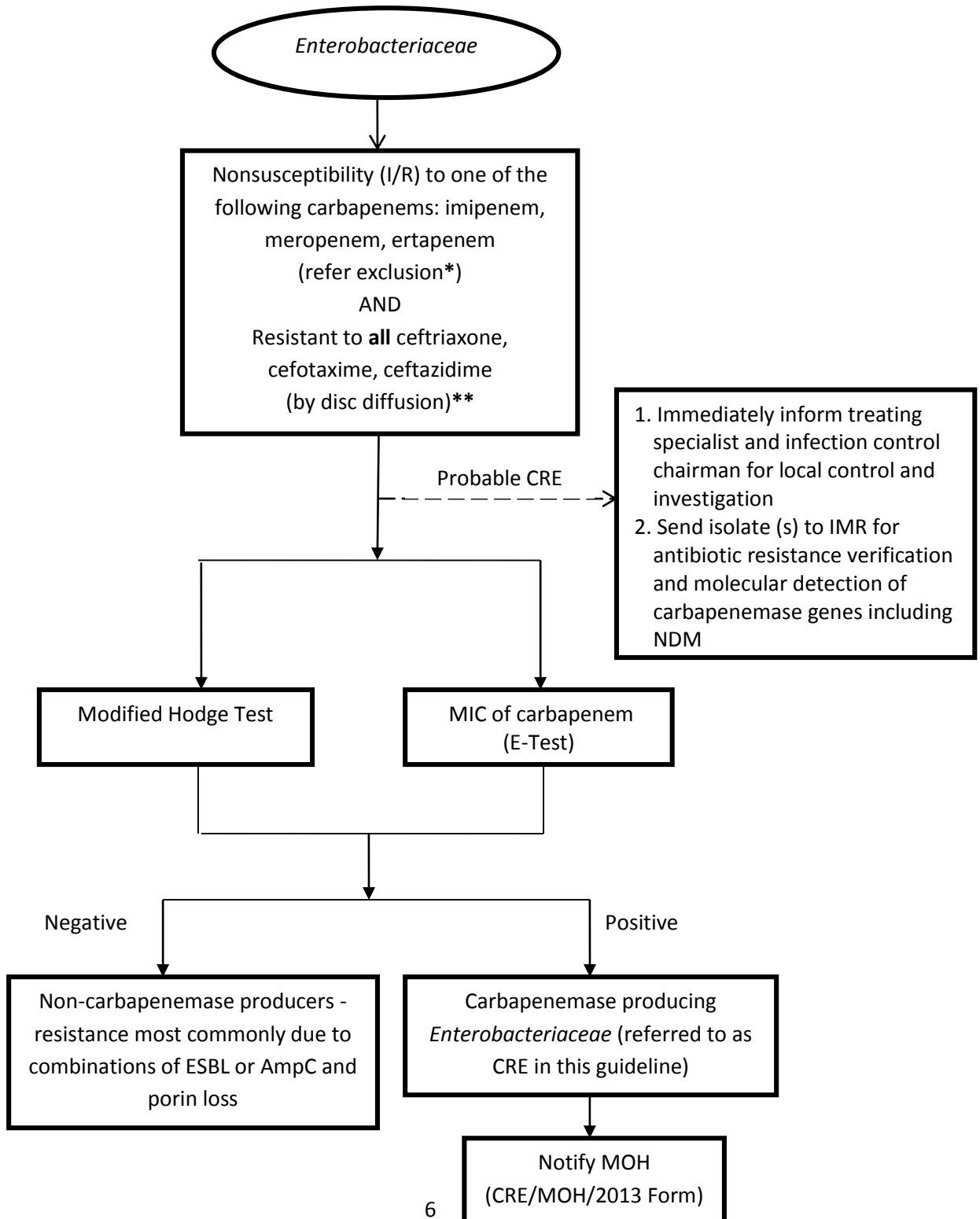
KESIMPULAN

7. Perlaksanaan pekeliling ini memerlukan kerjasama dan sokongan yang mantap dari semua anggota kesihatan di hospital bermula dengan komunikasi segera dari Pakar Mikrobiologi Klinikal atau pegawai sains mikrobiologi yang mengesyaki kes, menjalankan langkah-langkah pencegahan dan kawalan di wad oleh Pakar Klinikal dan unit kawalan infeksi sehingga perawatan pesakit selesai.

8. **SENARAI LAMPIRAN**

Lampiran I	Laboratory Detection of Carbapenem Resistant <i>Enterobacteriaceae</i>
Lampiran II	Carbapenem Resistant <i>Enterobacteriaceae</i> (CRE) Management
Lampiran III	Carbapenem Resistant <i>Enterobacteriaceae</i> Investigation Form (CRE/MOH/2013)
Lampiran IV	Infection Control Strategies to Reduce CRE Transmission
Lampiran V	Protocol for Screening of Close Contacts of CRE Patients

Laboratory Detection of Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae*



***Exclusion:**

1. Proteae (e.g *Proteus/Providencia/Morganella*) which showed resistance to imipenem **only**; these species have inherently low susceptibility to imipenem. This is not considered CRE. Do not send such isolates to IMR.
2. *Enterobacter spp.*, with cephalosporin and low level ertapenem but susceptible to imipenem and meropenem – these generally have combinations of AmpC beta-lactamase and impermeability and not due to carbapenemase production. Do not send such isolates to IMR.
3. However, if the above strains show resistance to all tested carbapenem (imipenem/ meropenem/ ertapenem) they must be sent to IMR.

** Oxa-48-type carbapenemasehydrolysepenicillins at a high level and carbapenems at a low level, sparing broad-spectrum cephalosporins and are not susceptible to β -lactamase inhibitors (Ref: Poirel L et al Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2012).

Table 1: The zone diameters and MIC interpretive criteria for cephalosporins and carbapenem

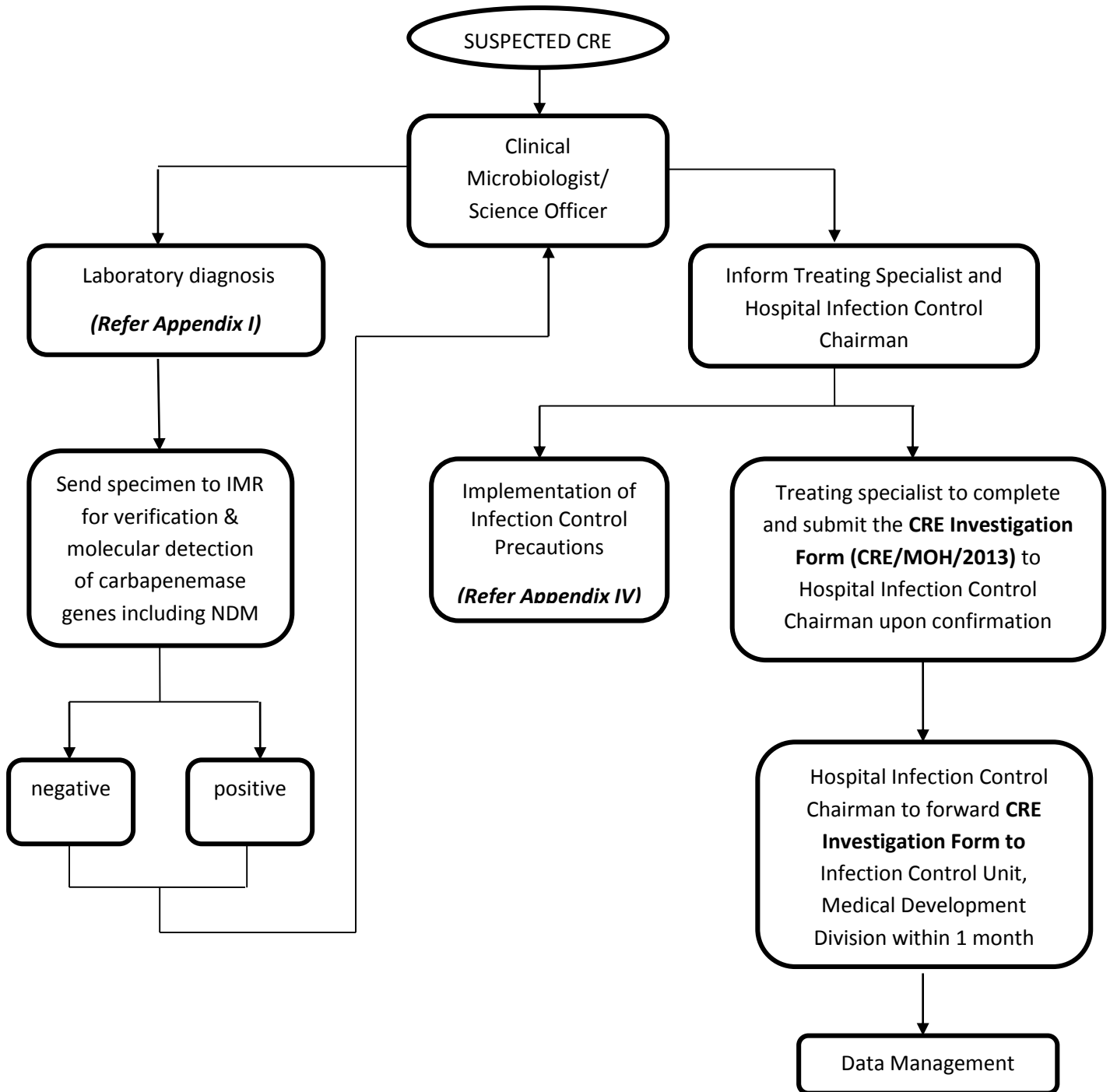
Antibiotic	Zone of inhibition (mm) Disk Diffusion method			MIC (ug/mL)		
	S	I	R	S	I	R
Cephalosporins						
Ceftriaxone, 30 μ g	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4
Cefotaxime, 30 μ g	≥ 26	23-25	≤ 22	≤ 1	2	≥ 4
Ceftazidime, 30 μ g	≥ 21	18-20	≤ 17	≤ 4	8	≥ 16
Carbapenems						
Ertapenem 10 μ g	≥ 22	19-21	≤ 18	≤ 0.5	1	≥ 2
Meropenem 10 μ g	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4
Imipenem 10 μ g	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4
Reference: CLSI 2013, page 44-61. These zone diameters and MIC interpretive criteria are subject to change; please refer to the latest edition of CLSI for future references.						

CRE is suspected when there is nonsusceptibility (intermediate or resistant) to either of the carbapenems by disc diffusion test (CLSI). The laboratory shall use ertapenem, meropenem and imipenem discs for the above test for all Enterobacteriaceae.

The laboratory shall carry out the following steps:

1. The Clinical microbiologist/ Microbiologist/ Scientific officer shall inform the Clinical Specialist and HOSPITAL Infection Control CHAIRMAN of a suspected CRE IMMEDIATELY. They should also inform State Infection Control Chairman through SMS.
2. Hospital should send all pure isolates with resistant/intermediate to any one of the carbapenem by disc diffusion/MIC on blood agar or nutrient slant agar to IMR for antibiotic resistance verification and detection of carbapenemase genes by PCR. The accompanying laboratory request form shall indicate “**Carbapenemase gene detection**” and to indicate whether **clinical case specimen** or **screening for contact specimen**.
3. IMR shall notify all **positive isolates** to Clinical Microbiologist/ Microbiologist/ Scientific officer by phone, followed by hard copy of the results (Lab TAT 1-2 working days).
4. The Clinical Microbiologist/ Microbiologist/ Scientific officer will inform the final result to the treating specialist and the Hospital Infection Control Chairman immediately.

Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Management





**Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* Investigation Form
(CRE/MOH/2013)**

- case
 contact screening

A. CASE IDENTIFICATION DATA

Name : _____	I/C or Passport No: _____
RN : _____	Age: _____
Gender : Male/ Female	Status: In-patient /out- patient
Hospital/Clinic : _____	Department : _____
	Ward: _____
Date of admission /consultation: _____	Date of discharge : _____

B. CLINICAL DATA

i. Current working diagnosis

ii. Is it epidemiologically linked (contact) to confirmed case of CRE : Yes/No

iii. Previous contact with healthcare facilities in Malaysia (last 30 days) : Yes/No *(If Yes fill in table below)*

Date of visit / admission & discharge	Healthcare facilities	Reason for visit /hospitalization

CRE – Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* (inclusive of NDM)

iv. General predisposing risk factors [√ where appropriate]

- 1. Underlying disease
(Diabetes Mellitus/ Malignancy/ ESRF)
- 2. Immunosuppressive therapy
- 3. Prolonged hospitalization > 2/52
- 4. Prematurity / Low Birth Weight
- 5. Others
(Specify :)

v. Type of devices present in the last 30 days prior to CRE isolation [√ where appropriate]

- 1. Indwelling urinary catheter
- 2. Mechanical ventilator
- 3. Tracheostomy
- 4. Central venous catheter
- 5. Arterial Lines
- 6. Peripheral venous line
- 7. Other drainage catheters

iv. Antibiotic exposure in the last 30 days prior to CRE isolation

No	Name and Group of Antibiotic	Duration (√ where appropriate)		
		Less than 3 days	3 to 7 days	More than 7 days
.				

C. MICROBIOLOGICAL DATA (attach copy of result)

Date of specimen collection	Organism with positive CRE	NDM (Yes/No)	Type of specimen

D. OUTCOME DATA

Clinical outcome data at 1 month

Status: Clinically significant - proceed to (a) & (b)

Colonization

(a) Infection diagnosis

UTI Pneumonia SSI SSTI BSI

Intra-abdominal infection Others _____

(b) Clinical Outcome: Alive

Died

Cause of death : _____

Death related to CRE? : Yes No

Reported by:

Verified by:

Signature of Reporting Specialist:

Signature of HIACC chairman:

Name and Designation:

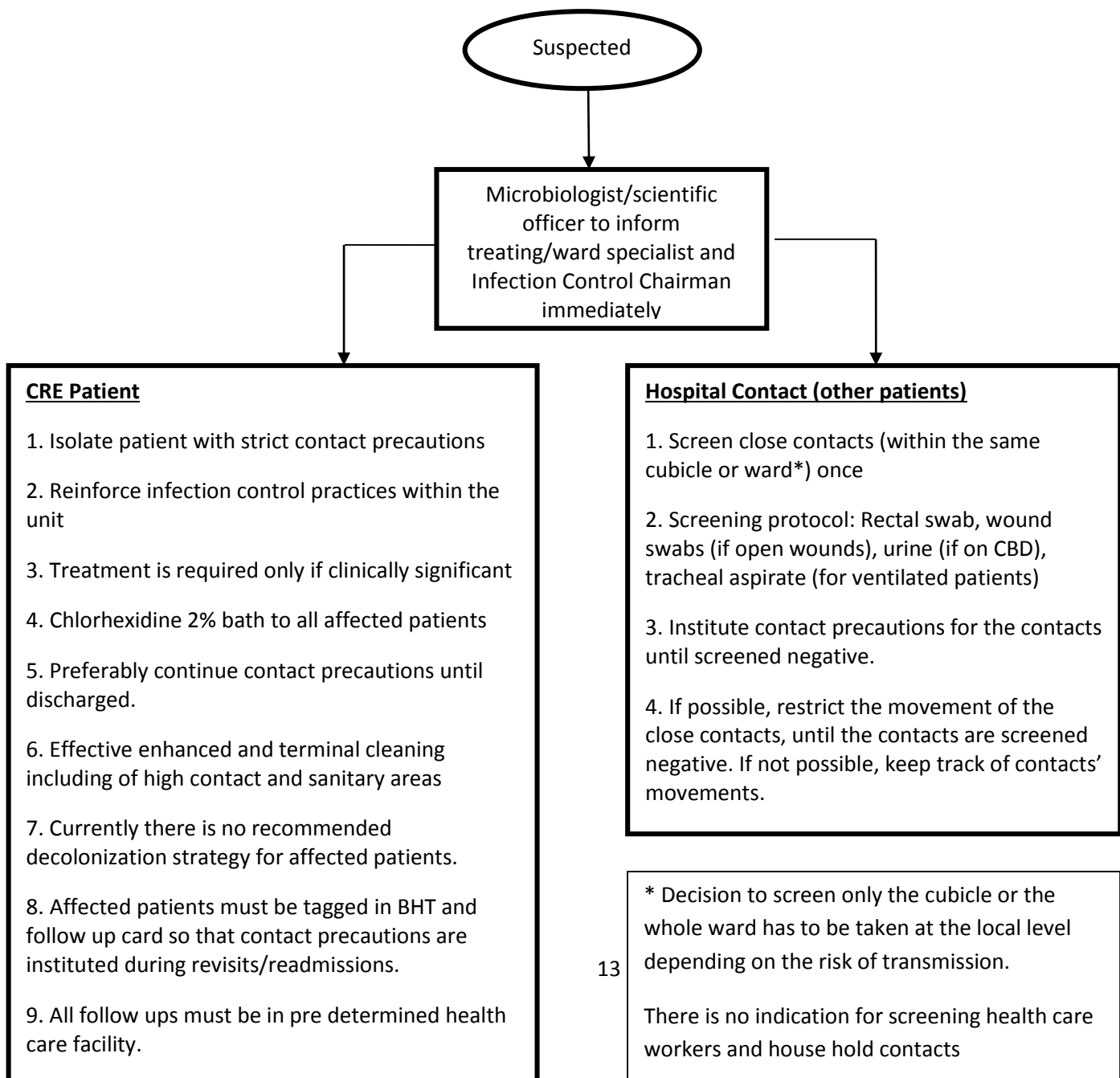
Name and designation:

Date:

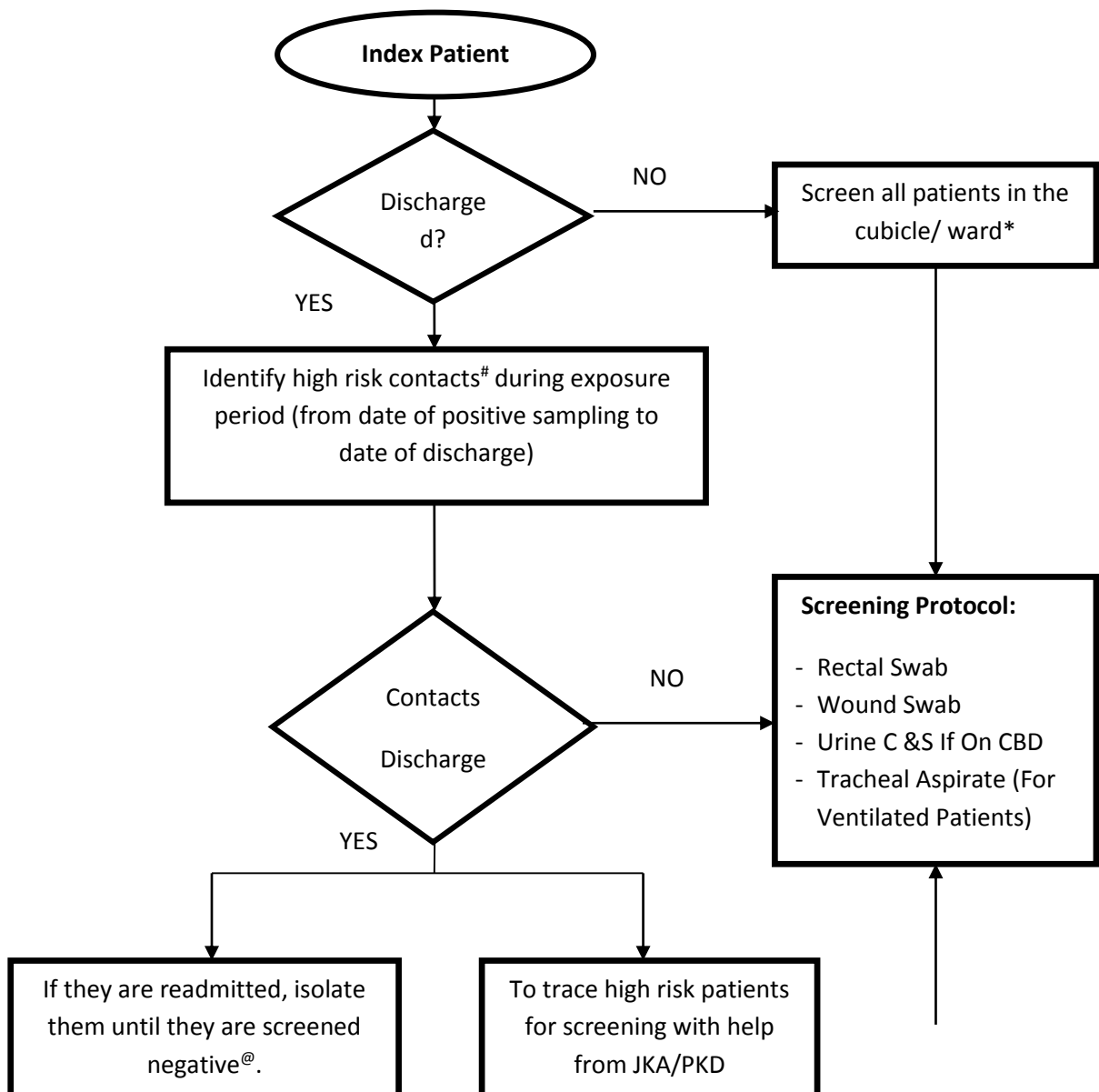
Date:

Lampiran IV

Infection Control Strategies to Reduce CRE Transmission



Protocol for Screening of Close Contacts of CRE Patients



Notes:

* Decision to screen only the cubicle or the whole ward has to be taken at the local level depending on the risk of transmission.

High risk contacts will include patients with open wounds or on CBD, or having tracheostomy.

@ In order not to miss these patients at the time of readmission, a name list of these high risk contacts has to be distributed to the Emergency Department and clinics. Also where feasible, these patients' note has to be tagged either electronically or manually.