Priony – profilaktyka i procedury przeciwprionowe

Polskie Stowarzyszenie Sterylizacji Medycznej

Łódź, 15 maja 2018r.

Krzysztof Folta,
Dr. Weigert Polska Sp. z o.o.
krzysztof.folta@drweigert.com
602 518 022

.

Priony – informacje podstawowe
Priony w aspekcie dekontaminacji

Grupy ryzyka pacjentów
Obszar ryzyka operacji

Procedura standardowa
1. Mycie wstępne i mycie maszynowe
2. Krok dezynfekcji
3. Sterylizacja

Procedura postępowania z narzędziami skażonymi
Ścieżka postępowania
1. Mycie wstępne i mycie maszynowe
2. Krok dezynfekcji
3. Sterylizacja

Programy ze standardową profilaktyką antyprionową i redukcją białek prionowych
Program z potwierdzonym działaniem na priony (dekontaminacja, dezaktywacja, destabilizacja)

Podsumowanie

Priony – informacje podstawowe

Usuwanie oraz inaktywacja prionów stanowi minimalizację ryzyka transmisji białek prionowych poprzez narzędzia medyczne.

Wyzwanie **współczesnego odpowiedzialnego szpitala**

Profilaktyka przeciwprionowa wymusza potrzebę tworzenia nowoczesnych procedur mycia i dezynfekcji

Szybka diagnoza obecności białek prionowych zakaźnych jest niedostępna

Priony

Nazwa PRION – to skrót:

PRotein
InfectiON

Priony

Termin „priony” został użyty jako określenie białkowych cząsteczek zakaźnych, które mimo braku metabolizmu oraz kwasów nukleinowych, zdolne są do samopowielania się w organizmie gospodarza. U ssaków najczęściej wywołują przewlekłe śmiertelne zwyrodnienia tkanki nerwowej mózgu, czyli tzw. *encefalopatie gąbczaste*.

Pierwotnie sądzono, że białka prionowe są charakterystyczne tylko dla ssaków naczelnych, jednak odkryto priony w drożdżach, co zmieniło myślenie o ww. białkach.

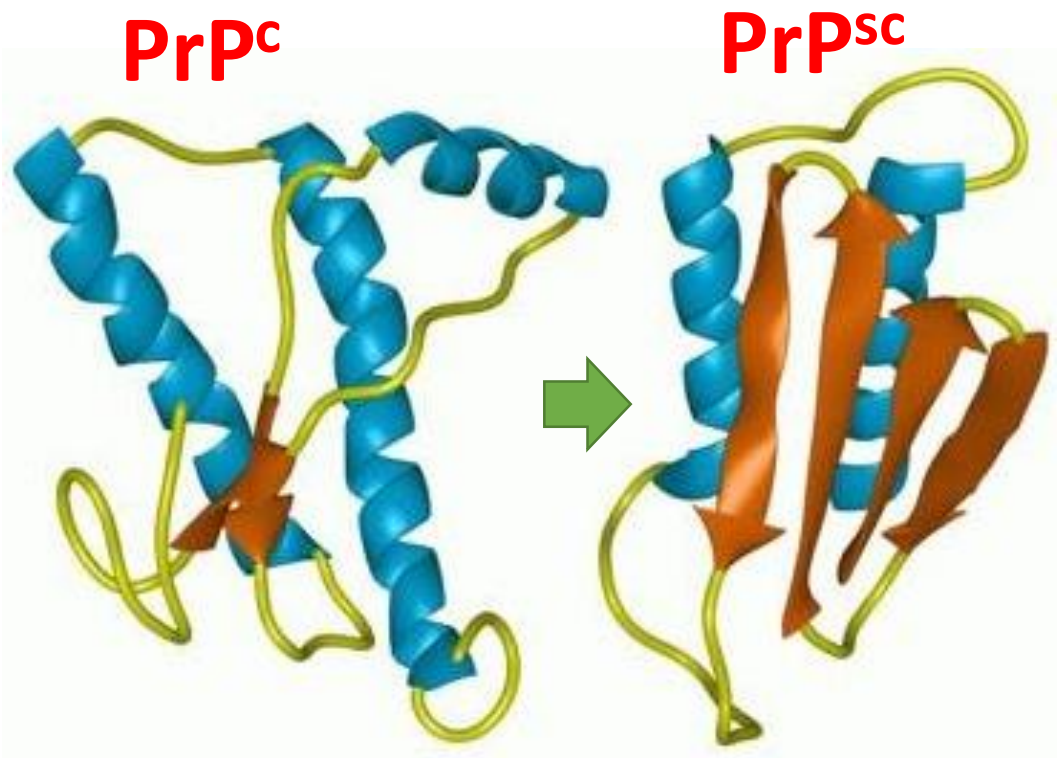
Priony to białka, występujące powszechnie w każdym organizmie i całkowicie niegroźne. Występuje na membranach komórek nerwowych, a ich rola w organizmie nie jest wyjaśniona.

Białka prionowe PrP^{c} występują naturalnie w komórkach nerwowych. [Cellular]

Naturalne białka prionowe są prostymi polipeptydami zbudowanymi z około 250 aminokwasów

Priony budowa

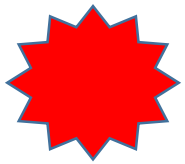
Białka prionowe PrP^C posiadają budowę α-helikalną, w momencie gdy zmieniają swój kształt w strukturę β harmonijkową stają się białkiem prionowym infekcyjnym PrP^{sc}



Priony - mechanizn namnażania PrP^{sc}

Priony „infekując” zdrowe komórki, namnażają się tworząc nowe struktury białek PrP^{sc}.

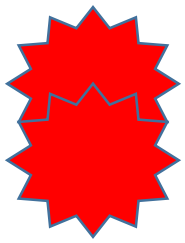
Zmiana struktury białka prionowego zmienia jego właściwości w organizmie. Najważniejsza – zakaźna właściwość to zdolność do chwilowego łączenia się ze zdrowym białkiem prionowym i jego konformacja w **strukturę β**, w ten sposób pojawia się nowe zakaźne białko. Następuje reakcja łańcuchowa. Komórka syntetyzuje cały czas normalne białko, które ulega natychmiastowej zmianie w **strukturę β**, białko nie ulega rozpadowi i dalej zakaża kolejne nowe komórki nerwowe.



Priony - mechanizn namnażania PrP^{sc}

Priony „infekując” zdrowe komórki, namnażają się tworząc nowe struktury białek PrP^{sc}.

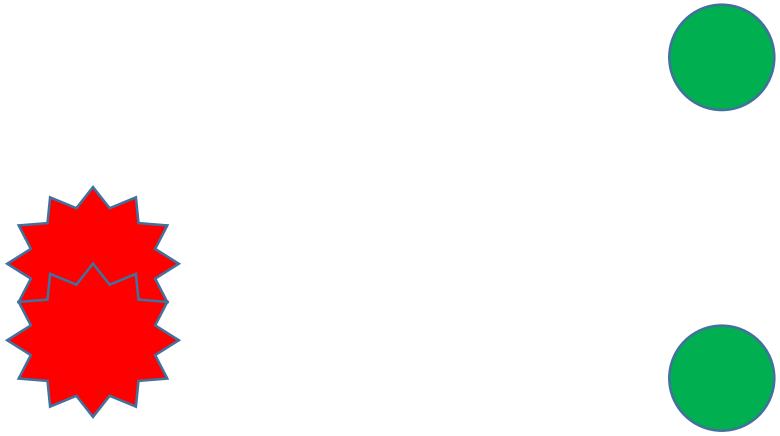
Zmiana struktury białka prionowego zmienia jego właściwości w organizmie. Najważniejsza – zakaźna właściwość to zdolność do chwilowego łączenia się ze zdrowym białkiem prionowym i jego konformacja w strukturę β, w ten sposób pojawia się nowe zakaźne białko. Następuje reakcja łańcuchowa. Komórka syntetyzuje cały czas normalne białko, które ulega natychmiastowej zmianie w strukturę β, białko nie ulega rozpadowi i dalej zakaża kolejne nowe komórki nerwowe.



Priony - mechanizn namnażania PrP^{sc}

Priony „infekując” zdrowe komórki, namnażają się tworząc nowe struktury białek PrP^{sc}.

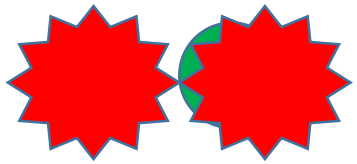
Zmiana struktury białka prionowego zmienia jego właściwości w organizmie. Najważniejsza – zakaźna właściwość to zdolność do chwilowego łączenia się ze zdrowym białkiem prionowym i jego konformacja w strukturę β, w ten sposób pojawia się nowe zakaźne białko. Następuje reakcja łańcuchowa. Komórka syntetyzuje cały czas normalne białko, które ulega natychmiastowej zmianie w strukturę β, białko nie ulega rozpadowi i dalej zakaża kolejne nowe komórki nerwowe.

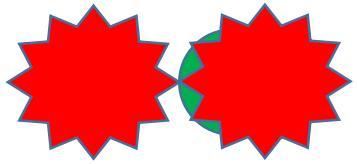


Priony - mechanizn namnażania PrP^{sc}

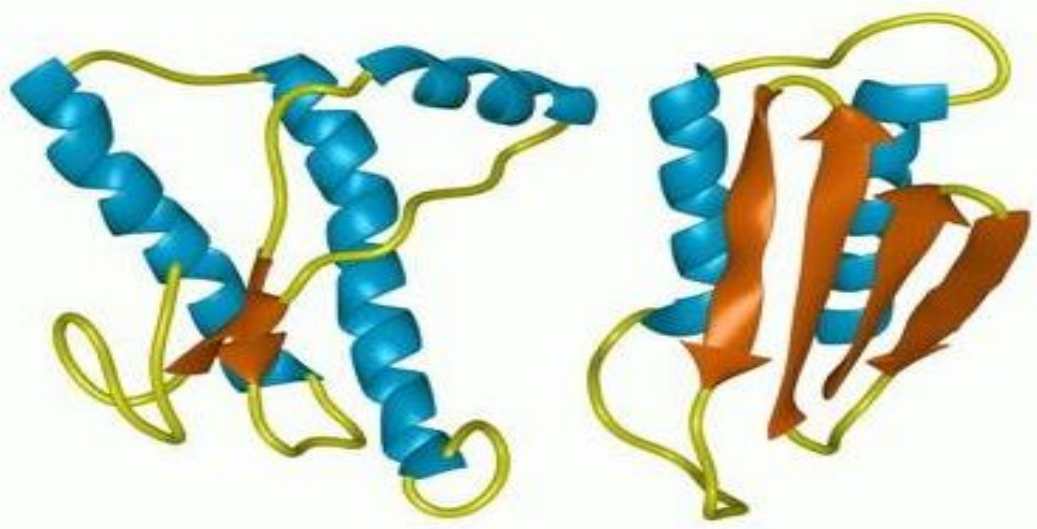
Priony „infekując” zdrowe komórki, namnażają się tworząc nowe struktury białek PrP^{sc}.

Zmiana struktury białka prionowego zmienia jego właściwości w organizmie. Najważniejsza – zakaźna właściwość to zdolność do chwilowego łączenia się ze zdrowym białkiem prionowym i jego konformacja w strukturę β, w ten sposób pojawia się nowe zakaźne białko. Następuje reakcja łańcuchowa. Komórka syntetyzuje cały czas normalne białko, które ulega natychmiastowej zmianie w strukturę β, białko nie ulega rozpadowi i dalej zakaża kolejne nowe komórki nerwowe.





Priony



Konformacja zmienia właściwości mające bezpośrednie przełożenie na zasady reprocesowania narzędzi

PrP^{c} „cellular” komórkowe	PrP^{SC} „Scrapie-Isoform” chorobotwórcze
- rozpuszczalne w wodzie - nie tworzące konglomeratów - rozkładane przez enzymy proteoliczyczne	- nierozpuszczalne w wodzie - aglomerujące - odporne na enzymy proteoliczyczne
Struktura α helix	***Struktura β harmonijkowa***

To samo białko o dwóch różnych twarzach, priony są niewłaściwie ustawionymi białkami komórkowymi

Efektywność etapów reprocesingu oraz środków chemicznych w inaktywacji białek prionowych na narzędziach medycznych

Częściowo aktywne procedury, środki chemii procesowej	Nieaktywne procedury/ środki
Walidowane alkaliczne mycie	Alkohol
1M NaOH (40g/l 1h w 20^0C)	Aldehydy, formaldehyd
2,5-5 NaOCl (min. 1h w 20^0C, min. 20 000 aktywnego chloru	Tlenek etylenu
Sterylizacja parowa min. 5min. w 134^0C	Jodyna
H_2O_2 niektóre procedury	HCL
	Promienie UV, promienie Gamma
	Kwas nadoctowy

Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 10 · 2012 , S. 1278

Obraz popularnych chorób prionowych

Wszystkie choroby wywoływane przez priony są **śmiertelne, określane jako** pasażowalne encefalopatie gąbczaste.
Charakterystyczny – **długi okres rozwoju choroby** (do kilkudziesięciu lat)

Choroba Creutzfeldta Jacoba (CJD) [drżenie mięśni, zmiany emocjonalne, zaburzenia równowagi, zaniki pamięci, senność, apatia, ściączka, 1:1000 000 **wiek>65lat**, obserwowana na całym świecie, **genetyczna, jatrogenna**

vCJD- nowy wariant, zaburzenia psychiczne, zmiany osobowości, agresja, krótki okres wylęgania.

Choroba KURU „śmiejąca śmierć”1957r, Gwinea, okres inkub. 40 lat.

Choroba Parkinsona, Alzhaimera, Stwardnienie zanikowe boczne – badania nad odpowiedzią czy są to choroby prionowe trwają.

PD Dr. med. W.J. Schulz-Schaeffer, BSE und CJD –ist das Prionrisiko noch aktuell ? 4. Int.Baseler Symp. 2008

Dziedziczna CJD - 90% wszystkich przypadków choroby Creutzfeldta-Jakoba stanowi fCJD. Częstość sCJD szacuje się na 0,5-1:1 000 000 populacji. [związana z mutacją genu]

Jatrogenne przypadki CJD występowały po podawaniu zanieczyszczonego hormonu wzrostu otrzymanego z przysadek mózgowych człowieka. Przedstawiono około 200 przypadków jCJD.

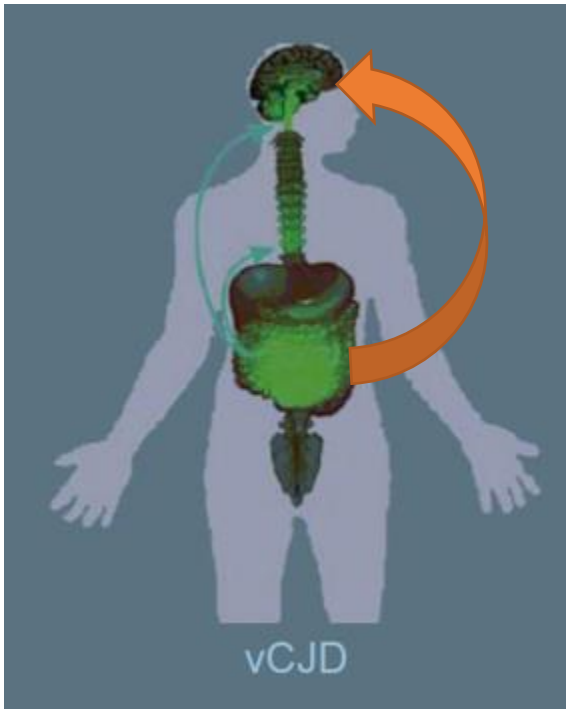
Sporadyczna sCJD – etiologia nie do końca wyjaśniona

Występowanie – mózg, rdzeń kręgowy.

PD Dr. med. W.J. Schulz-Schaeffer, BSE und CJD –ist das Prionrisiko noch aktuell ? 4. Int.Baseler Symp. 2008

vCJD będąca skutkiem przeniesienia encefalopatii gąbczastej z bydła (BSE) na człowieka.

Wedle konsensusu specjalistów od pasażowalnych chorób prionowych (ang. Spongiform Encephalopathy Advisory Committee, SEAC): „Wobec braku jakiejkolwiek wiarygodnej alternatywy najbardziej prawdopodobne jest, że przypadki tego schorzenia są związane z narażeniem na kontakt z BSE przed wprowadzeniem zakazu stosowania określonych podrobów bydlęcych [ang. Specified Bovine Offal, SBO] w 1989 roku

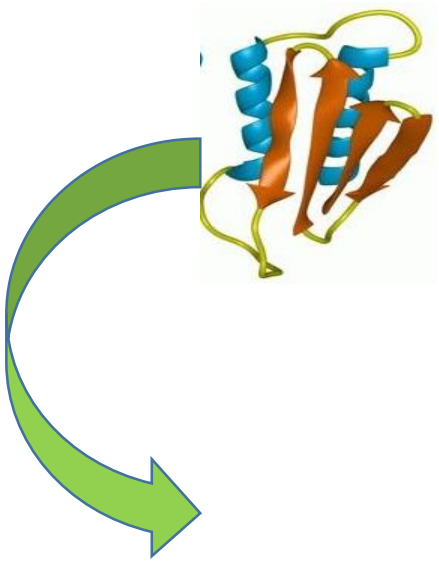


obwodowe rozprzestrzenianie się białek

obwodowe przyjmowanie patogenów

rozprzestrzenia się w mózgu na końcu choroby

Cały czas konieczna jest zatem profilaktyka



Komisja ds. Higieny Szpitalnej i Zapobiegania Chorobom Zakaźnym przy Instytucie Roberta Kocha (KRINKO) wydała odpowiednie zalecenia.

Znajdują się one w **Aneksie 7 „Ocena i minimalizacja ryzyka transmisji CJD/vCJD** poprzez wyroby medyczne" opracowania **Wymagania Higieniczne Reprocesowania Wyrobów Medycznych [Bundesgesundheitsbl 2012 • 55:1244–1310]**
Wymagania wskazują, że:

Ryzyko przeniesienia CJD/vCJD przez odpowiednio reprocesowane narzędzia medyczne, które były stosowane na bezobjawowej/nierozpoznanej tkance jest **niskie**, zależne od:

- **rozpowszechnienia choroby w populacji**

- **współwystępowania:**

✓ Białka chorobotwórczego
✓ Nieskutecznej dekontaminacji i dalej inaktywacji CJD/vCJD w drodze mycia/dezynfekcji, sterylizacji
✓ użycia narzędzia skażonego powodujące zakażenie, nie tylko zależy od resztkowego obciążenia narzędzia, ale również podatności tkanki, na której zabieg jest wykonywany.

Zidentyfikowano V grup ryzyka pacjentów:

I. Grupa – pacjenci ze zdiagnozowanym vCJD oraz podejrzani o możliwość choroby vCJD (objawy kliniczne)

II. Grupa – pacjenci ze zdiagnozowanym CJD oraz podejrzani o możliwość choroby CJD (objawy kliniczne),osoby ze zdiagnozowanym zespołem Gerstmanna-Straussler-Scheinker'a oraz Sporadyczną Śmiertelną Bezsennością

III. Krewni pacjenta zaliczonego do grupy II

IV. Osoby przyjmujące (nie oczyszczony) hormon wzrostu, po przeszczepie rogówki, przeszczepie fragmentu opony twardej

V. Pacjenci z postępującą niezidentyfikowaną chorobą centralnego układu nerwowego, z/bez demencji, oraz bez podejrzenie CJD

VI. Grupa – inni pacjenci

Zidentyfikowano tkanki wysokiego ryzyka oraz chirurgię wysokiego ryzyka (względem zakażeń CJD/vCJD)

Ze względu na rozpoznane rozmieszczenie białka prionowego w ludzkim ciele, procedury inwazyjne posiadają klasyfikację następujących operacji wysokiego ryzyka:

I. **neurochirurgia** – obejmująca ośrodkowy układ nerwowy (mózg, rdzeń kręgowy, nerw wzrokowy), korzeń grzbietowy, nerw trójdzielny, ucho wewnętrzne, przysadkę mózgową, obszar węchowy błony śluzowej nosa;
II. **okulistyka** – chirurgia oka (obejmująca tylny odcinek oka, nerw wzrokowy) oraz przeszczep rogówki, oraz fragmenty rogówki pochodzące z zanieczyszczenia rogówki z tkanki siatkówki podczas przeszczepu.
III. **inne operacje -** mające kontakt z tkanką podwyższonego ryzyka (ENT, nabłonek węchowy)
IV. **nakłucie lędźwiowe** do pobierania próbek płynu mózgowo-rdzeniowego (jednorazowe narzędzia)
V. **w przypadku vCJD** – operacje na układzie limfatycznym np. wycięcie migdałków, splenektomia, operacja końcowego odcinka jelita krętego, limfadenektomia, biopsja węzłów chłonnych, operacja szpiku kostnego (na przykład w chirurgii ortopedycznej lub urazowej).

Krew należy traktować jedynie jako materiał szczególnego ryzyka w przypadku vCJD.

Procedura w przypadku braku identyfikowalnego ryzyka (grupa VI)

1. W przypadku interwencji w tkankach wysokiego ryzyka, stosować jednorazowe narzędzia takie jak:

- ✓ skalpele
- ✓ igły biopsyjne, kaniule, wyroby medyczne znieczulenia podpajęczynówkowego i bloki przewodnictwa nerwowego,
- ✓ wiertła do kości i śruby kostne, które mogą być narażone na kontakt z centralnym układem nerwowym lub płynem mózgowo-rdzeniowym

2. **Reprocesowanie standardowych wyrobów medycznych powinno połączyć co najmniej dwie procedury, które są przynajmniej częściowo odpowiednie do odkażania lub inaktywacji prionów. W ich skład wchodzi:**

- ✓ Mycie wstępne i mycie
- ✓ Dezynfekcja termiczna/chemiczno termiczna
- ✓ Sterylizacja z potwierdzoną efektywnością przeciw prionom

Reprocesing wyrobów medycznych

Powinien być kombinacją **przynajmniej dwóch procesów**, nadających się do dekontaminacji/dezaktywacji prionów.

Walidowane mycie/dezynfekcja maszynowa w myjni dezynfektorze z wykorzystaniem etapu mycia w środowisku alkalicznym w podwyższonej nie utrwalającej białek temperaturze procesowej a następnie płukaniu oraz dezynfekcji termicznej

Reprocesing wyrobów medycznych

- ✓ **Mycie wstępne i mycie**

Zapobiegać wysuszeniu narzędzi i wszelkim czynnościom mogącym powodować koagulację białka

Sprawdzona skuteczność czyszczenia (walidacja procesu)

Reprocesing w **środowisku alkalicznym**. Sprawdzone działanie czyszczące środka. Wskazuje się, że zdolność detergentu do dezaktywacji prionów jest najprawdopodobniej przy wartościach **pH> 10** i czasie 10 minut w podwyższonych, ale nie koagulujących białka temperaturach (55 °C).

Uwaga:

- **twierdzenie, że produkt może dezaktywować priony, muszą być oparte na dowodach.**
- **procedury związane z narzędziami do okulistyki - usunięcie zasadowości udowodnione w trakcie procesu walidacji.**

Reprocesing wyrobów medycznych

- ✓ **Dezynfekcja**

Dezynfekcja tylko czystych (oczyszczonych do pożądanego poziomu) narzędzi.

Procesy termiczne/termiczno chemiczne mogą źle wpływać na skuteczność antyprionową procedury sterylizacji (koagulacja na źle umytych narzędziach)

Reprocesing wyrobów medycznych

✓ **Sterylizacja parowa**

Zaleca się sterylizację w warunkach **134⁰ 5minut**, pod warunkiem że czynność oczyszczania została wykonana poprawnie.

Wyroby medyczne nie mogące być reprocesowane w środkach częściowo dekontaminujących priony lub w środkach dezaktywujących priony, muszą być sterylizowane w warunkach **134⁰ 18minut**

✓ **Alternatywne procedury sterylizacji dla termolabilnych narzędzi**

Niektóre procedury sterylizacji oparte na H_2O_2, na przykład, mogą - przynajmniej częściowo - dezaktywować infekcyjność TSE na tych zewnętrznych i wewnętrznych powierzchniach urządzeń medycznych, do których może dotrzeć środek sterylizujący.

Skuteczność zależy od wstępnej obróbki, rodzaju i charakteru zanieczyszczonych powierzchni, stężenia H_2O_2 na powierzchniach, rodzaju ładunku (obciążenie).

Reprocesing wyrobów medycznych

Procedura w przypadku zidentyfikowania ryzyka (grupa I-V)

Środki bezpieczeństwa właściwe dla prionów

1. **Jeśli tylko to możliwe używać narzędzi jednorazowych. Wyrzucić i spalić po użyciu**
2. **Jeśli użycie narzędzi jednorazowe jest niemożliwe, operacja powinna być zaplanowana z wyprzedzeniem by zidentyfikować wyroby, które mogą być reprocesowane po użyciu**
3. Wyroby medyczne, które mogą być bezpiecznie poddane reprocesowaniu musza zostać wstępnie umyte (przestrzegać zasad bezpieczeństwa), Elementy użyte do czyszczenia wstępnego wyrzucić spalić, wannę dezynfekcyjną odpowiednio oczyszcić
4. Po wstępnym czyszczeniu i spłukaniu w wodzie przyrządy są oddzielnie i mechanicznie czyszczone w **zwalidowanym**, **skutecznym prionowo** procesie czyszczenia i, jeśli to konieczne, dezynfekowane w procesie dezynfekcji chemiczno-termicznej. **Program bez suszenia.**
5. **Po procesie wykonać jeden pusty cykl mycia myjni WD**

Reprocesing wyrobów medycznych

Procedura w przypadku zidentyfikowania ryzyka (grupa I-V)
Środki bezpieczeństwa właściwe dla prionów

6. **Sterylizacja zgodnie ze ścieżką opisaną w procedurze standardowej**

7. **Alternatywnie (na przykład w przypadku niejasnej diagnozy neurologicznej, na przykład grupy ryzyka III-V), urządzenie medyczne można przechowywać w odpowiednich warunkach po oddzielnym wstępnym czyszczeniu i płukaniu, aż do ustalenia diagnozy.**
8. W przypadku podejrzenia vCJD wszystkie inwazyjne urządzenia medyczne (krytyczne urządzenia medyczne i instrumenty półkrytyczne zanieczyszczone tkanką (np. Kanał biopsyjny)) należy uważać za potencjalnie zanieczyszczone PrpTSE. Jeśli te urządzenia medyczne nie zostaną wyrzucone, można je przechowywać do czasu ustalenia diagnozy (pod specjalnym nadzorem)

Francja

Instrumenty, które miały styczność z:
- **Tylna część oka**
- **Ośrodkowy układ nerwowy**
- **otwartym systemem limfatyczny**
- **błoną śluzowa nosa**

Muszą być reprocesowane przez środek myjący przetestowany i zaakceptowany jako prionobójczy

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Liste des produits inactivants totaux au regard du PSP (novembre 2011), utilisables dans le cadre des procédures prévues par l'instruction DGS/RI3/2011/449 du 1er décembre 2011

NEODISHER SEPTOCLEAN DR WEIGERT	- Immersion / 1%/ température ambiante/ 60 min - Laveur-désinfecteur, tunnel de lavage / 1%/ 55°C/ 10 min

2. Sterylizowane 134^{0}C czas minimalny 5 minut

DR. WEIGERT
Higiena systemowa

neodisher ® MediClean forte

(**C**ommissariat à l'**E**nergie **A**tomique)
Direction des Sciences du Vivant
Institut des Maladies Emergentes et des Thérapies Innovantes
Service d'Etude des prions et des Infections Atypiques

Test in-vivo usuwania białek prionowych, z nowych i częściowo skorodowanych narzędzi za pomocą środka neodisher MediClean Forte wyrażone w lg-dziesiętnych

1%,55^{0}C, 10min, zanurzenie !!!

Proces prowadzi do redukcji> 2lg białek prionowych

DR. WEIGERT
Higiena systemowa

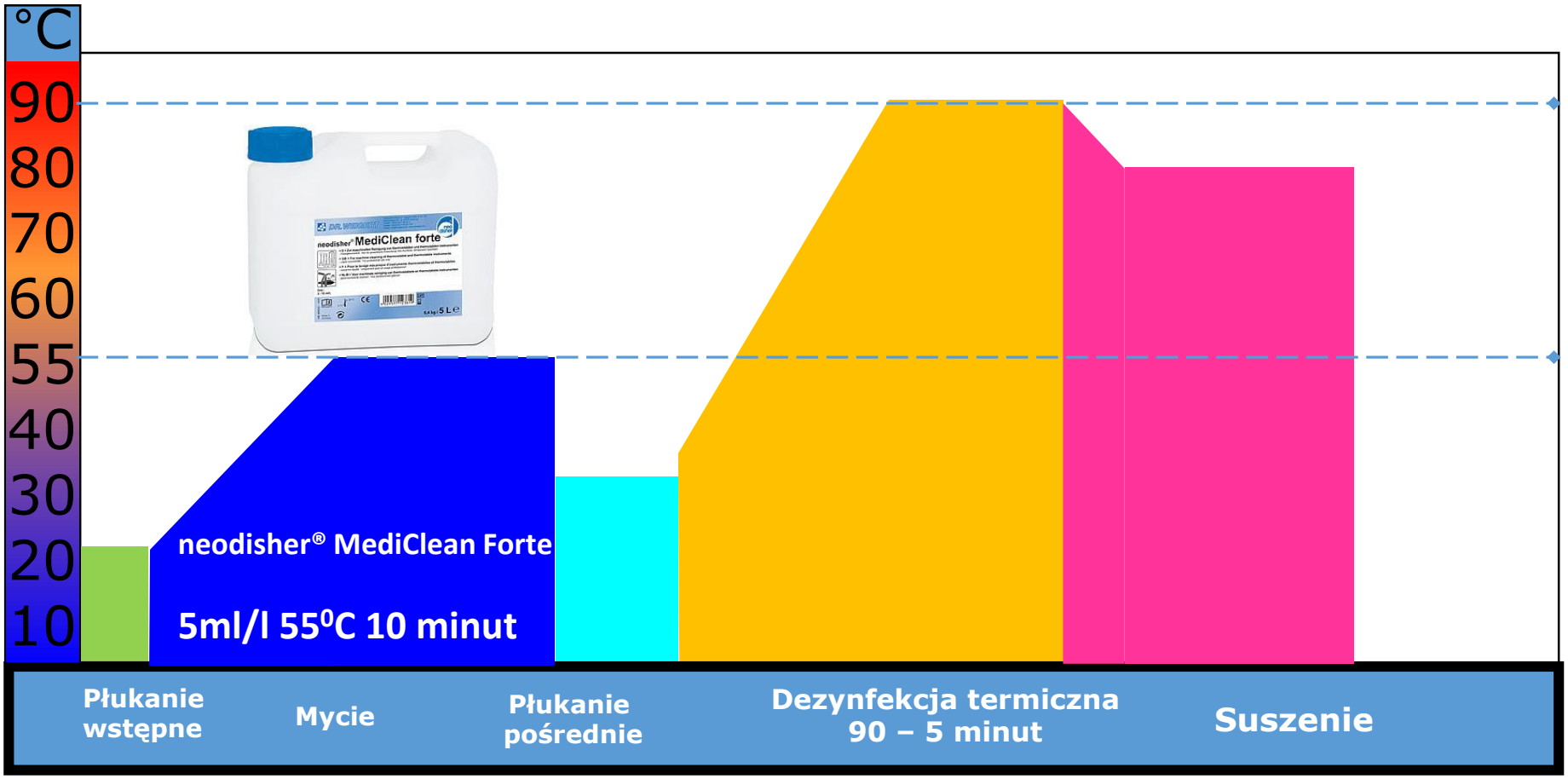
neodisher® system ALPHA

Test in vitro dla usunięcia białek prionowych z wykorzystaniem **neodisher SytemClean** i **neodisher SystemAct**

W stężeniu 0,5 ml/l

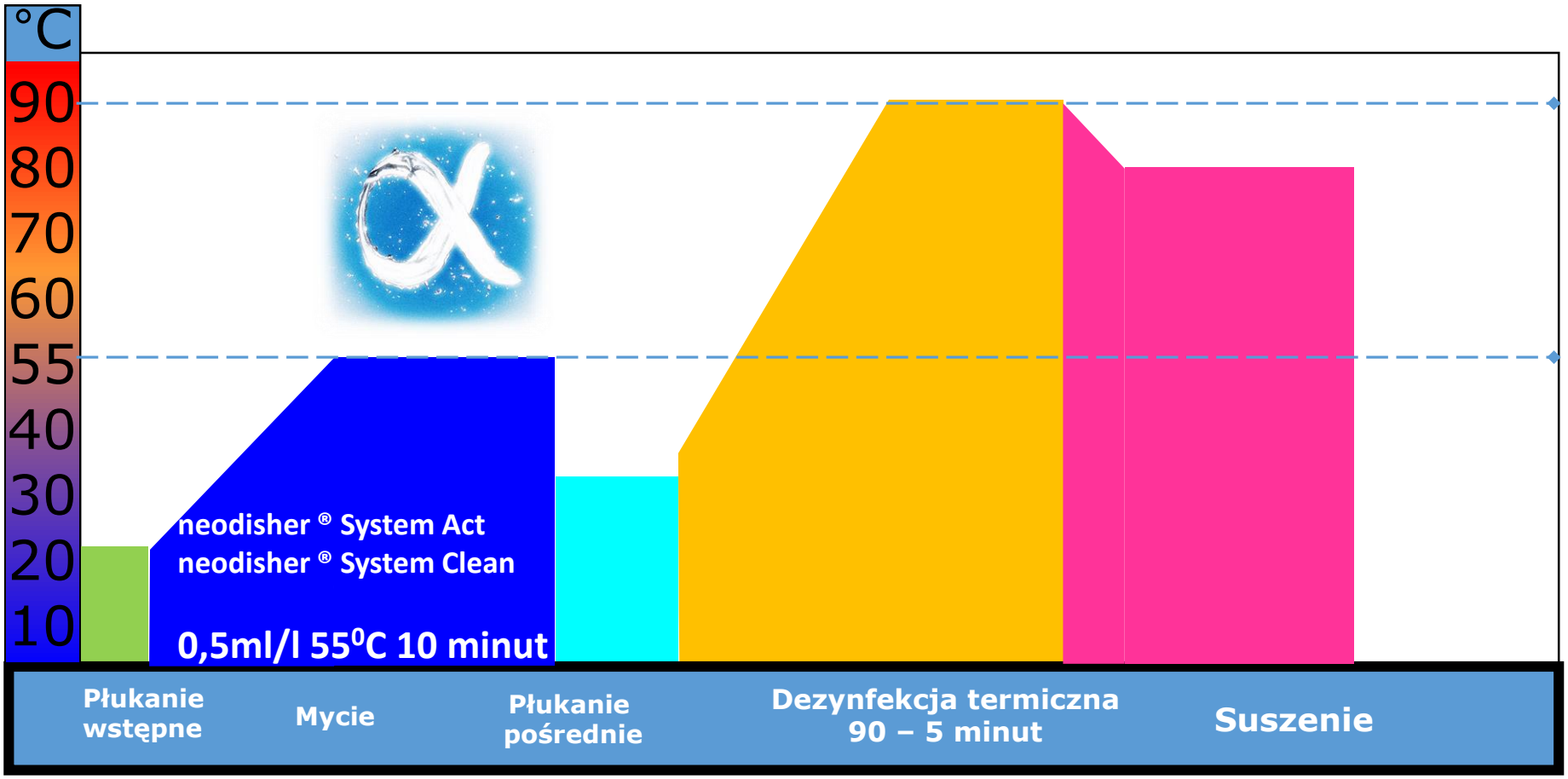
Proces prowadzi do redukcji> 3,5 lg białek prionowych

Program z dezynfekcją termiczną
Technologia mycia z profilaktyką antyprionową



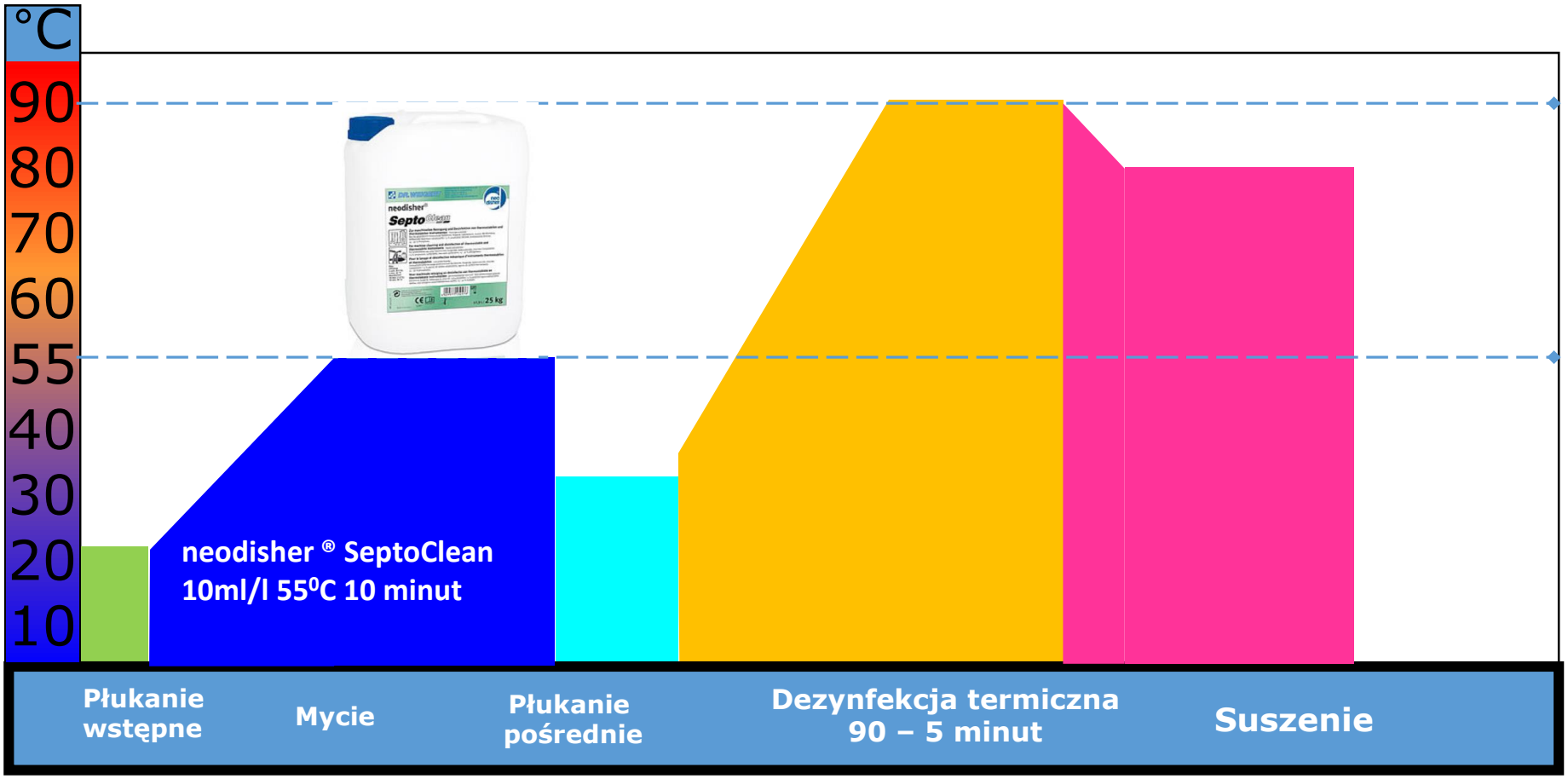
potwierdzona redukcja >2log 10 białek prionowych

Program z dezynfekcją termiczną
Technologia Alfa System z profilaktyką antyprionową



potwierdzona redukcja >3,5log 10 białek prionowych

Program prionobójczy z dezynfekcją z destabilizacją, deaktywacją i dekontaminacją prionów



potwierdzona redukcja >4 log 10 białek prionowych

Światowa Organizacja Zdrowia (2006):
Wytyczne WHO dotyczące zakażeń Gąbczastą encefalopatią

Dekontaminacja: nowe procedury (JP Deslys):

Wysoka odporność białka vCJD na zwykłe techniki mycia stanowi trudne wyzwanie.

Radyklane procedury zwykle zalecane do mycia i dezynfkekcji materiałów (1 M wodorotlenek sodu lub 2% podchloryn sodu przez 1 godzinę w 134 ° C sterylizowanie przez co najmniej 18 minut) nie mają zastosowania do **najbardziej delikatnych urządzeń**

Odpowiedzią – jest produkt o nazwie neodisher® SeptoClean

10ml/l, 55^{0}C, 10 minut

Podsumowanie

- ✓ **Należy mocno akcentować konieczność dyskusji na temat zagrożenia prionami w szpitalu**
- ✓ ***pH roztworu roboczego środka myjącego to nie jedyny wyznacznik profilaktyki***
- ✓ ***Konieczny walidowany program mycia alkalicznego***
- ✓ ***Obowiązkowe wydaje się przyjęcie jednoznacznego zapisu jakie wartości pozostałości białkowych są dopuszczalne na narzędziach jako rozszerzenie Wytycznych z 2017r.***
- ✓ ***Zasadnym wydaje się wprowadzenie programu dezaktywującego, destabilizującego i dekontaminującego priony w myjni WD***
- ✓ ***Ww. procedury są proste i nie wymagają nakładów finansowych, a jedynie analizy środków zaradczych i pewnego systemowego wdrożenia***

Literatura

1. Recommendation from the Commission on Hospital Hygiene and Infection Protection at the Robert Koch Institute (RKI) and the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) on the "Hygiene requirements for the reprocessing of medical devices" This text replaces the corresponding recommendation of 2001, published in the Bundesgesundheitsblatt 44 (2001):1115-1126.

2. Prions and Process Chemicals, Removal and Inactivation of Prions to minimize the risk of prion transmission via surgical instruments - need of good cleaning procedures, Dr. Matthias Tschoerner, Chemische Fabrik Dr. Weigert GmbH&CO. KG, Hamburg

3. Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK): Epidemiologie, Erkennung, Diagnostik und Prävention unter besonderer Berücksichtigung der Risikominimierung einer iatrogenen Übertragung durch Medizinprodukte, insbesondere chirurgische Instrumente, 2002

4. Prionenwirksame Aufbereitung von Neuroinstrumenten – Was bedeutet das?, Dr. Gerhard Kirmse Director Technical Competence Center, B Braun

5. Arkadiusz Kazula, Ewa Kazula, Choroby prionowe – charakterystyka, diagnostyka i terapia chorób prionowych, Choroby prionowe – charakterystyka, diagnostyka i terapia chorób prionowych, Zakład Chorób Zwierząt Instytutu Weterynarii PAN

Dziękuję za uwagę

Zapraszam na stoisko do dyskusji

Zapraszam do codziennej do współpracy z firmą Dr. Weigert Polska Sp. z o.o.

Do Państwa dyspozycji jest 6-osobowy zespół neodisher® med.

Krzysztof Folta,
Dr. Weigert Polska Sp. z o.o.
krzysztof.folta@drweigert.com
602 518 022