



Antibiotiká poslednej línie zlyhávajú: možnosti riešenia tejto naliehavej hrozby pre pacientov a zdravotnícke systémy

Zhrnutie

Objavenie a rozšírenie vysokorezistentných baktérií, odolných najmä voči tzv. antibiotikám poslednej línie, ako sú karbapenémy a kolistín, predstavuje vážnu hrozbu pre verejné zdravie a bezpečnosť pacientov, ako aj pre európske a svetové hospodárstvo. Ak antibiotiká poslednej línie prestanú byť účinné, znamená to, že nám už nezostali žiadne antibiotiká, ktorými by sme mohli liečiť pacienta, čím sa takéto infekcie u detí a dospelých stávajú potenciálne smrteľnými. Rezistencia voči antibiotikám poslednej línie tiež narúša účinnosť lekárskeho zákroku na záchranu života, ako napríklad liečbu rakoviny a transplantáciu orgánov. Šíreniu vysokorezistentných baktérií treba zabrániť najmä preto, keďže nové antibiotiká sú zatiaľ vo vývoji, čo potrvá niekoľko ďalších rokov.

U pacientov infikovaných baktériami rezistentnými voči antibiotikám existuje vyššia pravdepodobnosť, že sa u nich vyskytnú komplikácie, a pravdepodobnosť smrti v dôsledku infekcie je v ich prípade trojnásobne vyššia¹. Odhaduje sa, že globálnom meradle môže miera úmrtí dosiahnuť 10 miliónov ročne do roku 2050, ak sa neprijmú žiadne opatrenia¹ [2]. Tento odhad kladie skutočne vysoké nároky na fungovanie zdravotníckych systémov a pre spoločnosť znamená vysoké ekonomické náklady.

Náš prehľad chce obrátiť pozornosť politikov na príklady opatrení na národnej a lokálnej úrovni, aby sa zastavilo šírenie vysokorezistentných baktérií. V popredí budú aj prípadové štúdie ilustrujúce úspešnú implementáciu takýchto opatrení a ich pozitívne výsledky.

¹ Odhady chorobnosti a úmrtnosti v dôsledku rezistencie sú založené na projekciách pre všetky antimikrobiálne látky, nielen antibiotiká.

Problematika

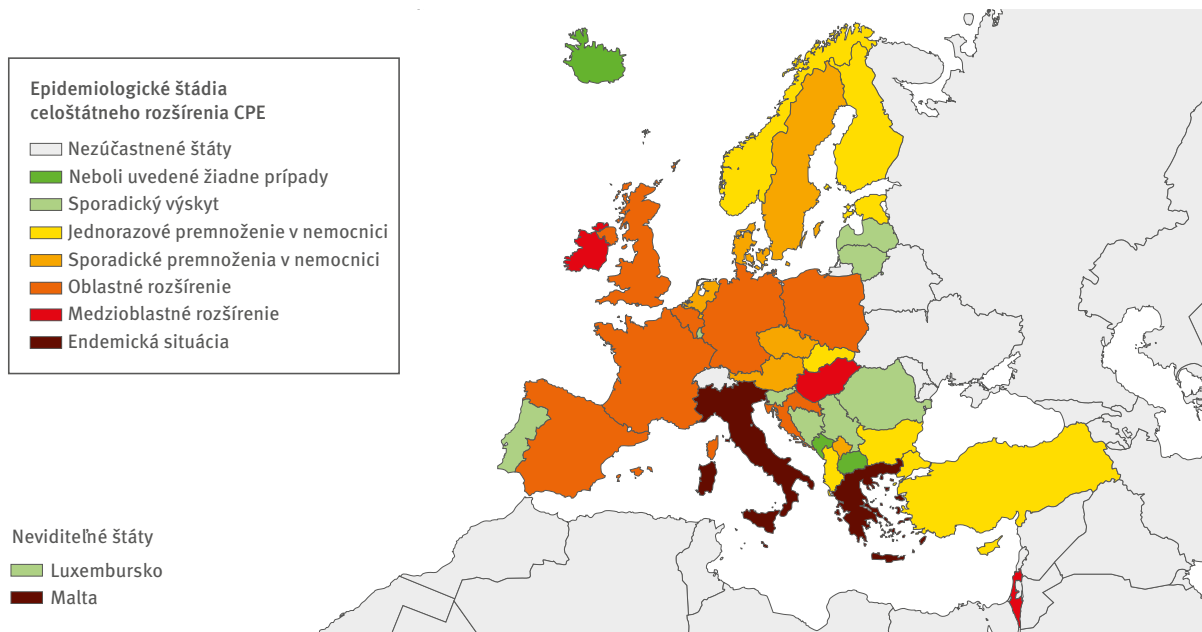
Objavenie a rýchle globálne rozšírenie baktérií s vysokou odolnosťou najmä voči antibiotikám poslednej línie znamená mimoriadnu hrozbu pre pacientov, zdravotnícke systémy a ekonomiku. Antibiotiká, ako napríklad karbapenémy a kolistín, sa považujú za antibiotiká poslednej línie, pretože sú jediné, ktoré účinkujú pri liečbe infekcií spôsobených baktériami rezistentnými voči všetkým ostatným antibiotikám.

Rozšírenie vysokorezistentných baktérií je v jednotlivých európskych štátoch v rôznych štádiách (obr. 1 a 2) a premnoženia baktérií rezistentných voči karbapenémom boli hlásené z niekoľkých členských štátov EÚ [3,4]. Kolistín je antibiotikum, ktoré sa používa, ak karbapenémy prestanú účinkovať. Ľudská spotreba kolistínu v Európe sa takmer zdvojnásobila od roku 2010 do roku 2014, hlavne v štátoch, ktoré hlásia vysoké úrovne rezistencie voči karbapenémom [6]. Teraz sa šíri aj rezistencia voči kolistínu.

Dlhodobé riešenie môžu ponúknuť len riadené celosvetové opatrenia vrátane lepšej prevencie proti infekciám a kontroly v nemocniciach a iných zdravotníckych zariadeniach, ako aj rozumnejšie používanie antibiotík.

Dôsledky nečinnosti

S infekciami vyvolanými vysokorezistentnými baktériami sú spojené slabé liečebné výsledky pacientov, vysoká chorobnosť a úmrtnosť a vyššie náklady a dlhší pobyt v nemocnici. Tieto baktérie preto predstavujú hrozbu pre bezpečnosť pacientov [5]. Vysoká mortalita od 26 % do 44 % [6,7] je priamo spojená s infikovaním vysokorezistentnými baktériami.

Obrázok 1: Výskyt enterobaktérií produkujúcich karbapenemázu² v 38 európskych štátoch, s využitím epidemiologickej škály indikujúcej úroveň celoštátneho rozšírenia 2013

V štúdií z Izraela bolo štyrikrát pravdepodobnejšie, že na infekciu zomrú pacienti infikovaní týmito baktériami v porovnaní s pacientmi infikovanými baktériami, ktoré neboli rezistentné [8].

V Európe a Severnej Amerike nemocnice minuli v priemere ďalších 10 000 až 40 000 EUR na liečbu pacientov infikovaných rezistentnými baktériami. Súvisiaca strata hospodárskeho výsledku v dôsledku zníženej výkonnosti pracovnej sily, dlhšie trvajúcej práceneschopnosti a úmrtiam tento údaj pravdepodobne zdvojnásobia [1].

V globále sa odhaduje, že približne 700 000 úmrtí ročne³ sa dá pripísať rezistentným infekciám, nielen infekciám vyvolaným bežnými kmeňmi baktérií, ale aj HIV, tuberkulózy a malárie [9]. Ak sa momentálne trendy v oblasti infekcií a rezistencie nezvrátia, globálny počet úmrtí by mohol byť do roku 2050 až 10 miliónov ľudí ročne [2]. Znamenalo by to aj negatívny vplyv na ekonomiku Európy a mohlo by to viesť k zníženiu európskeho HDP o 1 % až 4,5 % do roku 2050 [10].

Čo môže pomôcť?

Viacúrovňová stratégia je dôležitá, aby sa zabránilo vstupu vysokorezistentných baktérií do nemocníc a ich šíreniu v nemocniciach. Je to predmetom odporúčania Rady Európskej únie (EÚ) o bezpečnosti pacienta vrátane prevencie a kontroly nemocničných infekcií [5]. Príklady opatrení na prevenciu šírenia vysoko rezistentných baktérií:

1. Základom je vytvorenie národnej viacodvetvovej pracovnej skupiny zloženej z expertov v danej oblasti s politickou podporou. Takáto pracovná skupina vytvorí stratégiu, zozbiera údaje a v prípade potreby zasiahne na národnej úrovni a na úrovni nemocnice.

² Enterobaktérie produkujúce karbapenemázu sú vysoko rezistentné voči karbapenémom vďaka produkcii enzýmu – karbapenemázy.

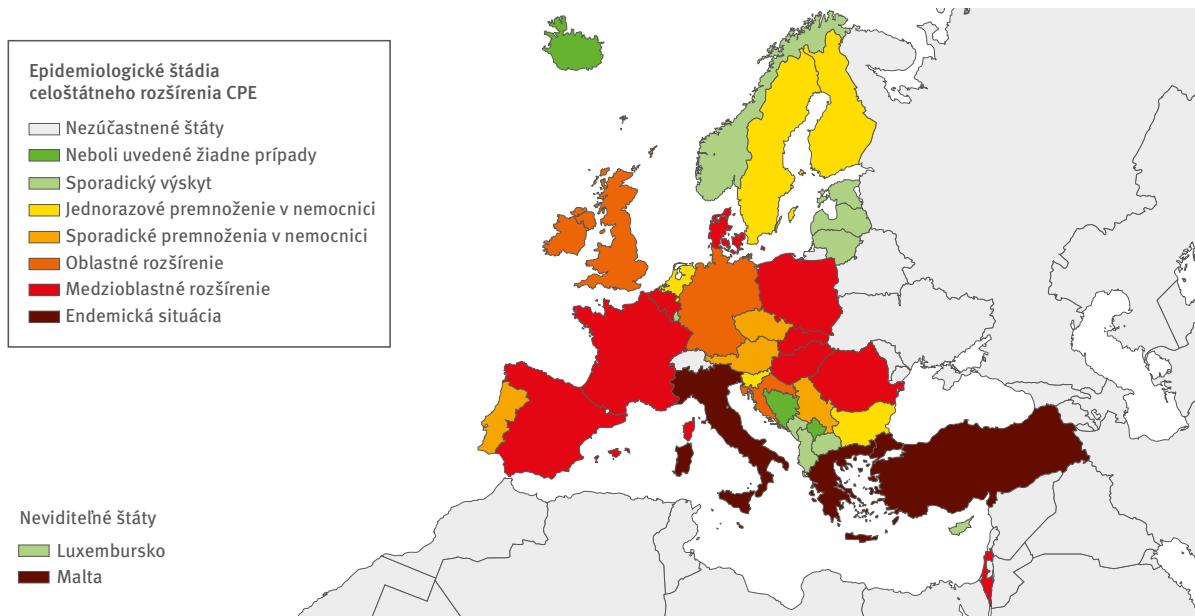
³ Odhady chorobnosti a úmrtnosti v dôsledku rezistencie sú založené na projekciách pre všetky antimikrobiálne látky a nielen antibiotiká.

2. Zabezpečiť, že nemocnice majú vzhľadom na počet lôžok dostatočný počet lekárov vyškolených na boj proti infekcii. Norma bola a je 1 lekár na boj proti infekcii na 250 lôžok [11], novšie dôkazy môžu podporovať pomer 1 lekár na 100 lôžok [12,13]. V Európe je v nemocniciach rôzny pomer lekárov na boj proti infekcii na počet lôžok [14].

3. Aktívny skrining rizikových pacientov pri prijíme do nemocnice je efektívnou metódou detekcie, či sú pacienti nosičmi vysokorezistentných baktérií. Je to mimoriadne dôležité opatrenie na prevenciu šírenia v nemocniciach [15]. Ak sa zistí, že pacient je nosičom vysokorezistentných baktérií, okamžite je možné prijať preventívne protinfekčné opatrenia [16,17]. Realizácia je možná len v spojení s včasným ohlasovaním pozitívnych výsledkov mikrobiologickými laboratóriami. Toto opatrenie sa týka hlavne členských štátov EÚ, pretože tu dochádza k nárastu mobility pacientov medzi štátmi na účely poskytnutia zdravotnej starostlivosti [18].

„Aktívny skrining sa má robiť u všetkých pacientov, ktorí sú možnými nosičmi týchto vysoko rezistentných baktérií. Kontrola rezistencie voči antibiotikám sa má zameriavať na implementáciu kontroly infekcií a manažment antibiotík v nemocniciach a zariadeniach poskytujúcich dlhodobú starostlivosť“, Andreas Voss (MD,PhD), profesor pre kontrolu infekcií, Medicínske centrum Radboudskej univerzity, Nijmegen, Holandsko.

4. Izolácia pacientov, ktorí sú nosičmi vysokorezistentných baktérií, ideálne v jednolôžkových izbách alebo prípadne v samostatných častiach, ako sú izolačky, je dôležitým opatrením v rámci obmedzenia šírenia týchto baktérií [14,16].

Obrázok 2: Výskyt enterobaktérií produkujúcich karbapenemázu v 38 európskych štátoch, s využitím epidemiologickej škály indikujúcej úroveň celoštátneho rozšírenia 2015

V roku 2012 bola stredná hodnota nemocničných lôžok v jednolôžkových izbách len 9,9 % v európskom priemere a menej ako 5 % v ôsmich štátoch EÚ/EHP [6].

5. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie je hygiena rúk skutočne tým najdôležitejším opatrením pri prevencii prenosu baktérií v nemocniciach [19,20]. Náklady na podporu hygieny rúk sú nižšie než 1 % nákladov na starostlivosť o pacientov s infekciami súvisiacimi so zdravotnou starostlivosťou [19]. V európskych nemocniciach sa dosť líši spotreba gélov na ruky na báze liehu na zabezpečenie hygieny rúk [14]. Dodržiavanie správnej hygieny rúk sa musí neustále monitorovať a musí ho podporovať vzdelávanie a audit.

Odporúčanie Rady EÚ rozumne používať antimikrobiálne látky v humánnej medicíne [21] zdôraznilo, že kontrola rezistencie voči antibiotikám sa dá dosiahnuť len kombináciou prevencie infekcií a kontrolných opatrení, ako aj rozumným používaním antibiotík. Krédo, že máme „len jedno zdravie“, je dôležité na zabezpečenie úzkej spolupráce medzi humánou a veterinárnou medicínou s cieľom znížiť používanie antibiotík poslednej línie u zvierat chovaných na produkciu potravín [22] [23].

Užitočné zdroje ECDC:

Rýchle hodnotenie rizika: Enterobaktérie rezistentné voči karbapenémom [4]

Rýchle hodnotenie rizika: Plazmidmi sprostredkovaná rezistencia voči kolistínu u enterobaktérií [23]

Systematický prehľad účinnosti opatrení na kontrolu infekcií s cieľom zabrániť prenosu CPE pri cezhraničnom transfere pacientov. Štokholm: ECDC 2014.

Prípadové štúdie

1. Aktívny skrining na kontrolu veľkého premnoženia v nemocnici v Holandsku [24]

V jednej nemocnici v Holandsku vznikla v dôsledku veľkého premnoženia vysokorezistentných baktérií, ktoré nebolo adekvátne kontrolované dva roky, celonemocničná stratégia na obmedzenie premnoženia s týmito prvkami:

- definovanie kategórií pacientov, ktorí mohli byť nosičmi vysokorezistentných baktérií,
- aktívny skrining rizikových pacientov,
- preventívna izolácia rizikových pacientov pri prijatí,
- rýchla pomoc pri premožení od Národného inštitútu pre zdravie a životné prostredie a nemocničného oddelenia lekárskej mikrobiológie.

Implementácia aktívneho skriningu rizikových pacientov na vysokorezistentné baktérie v tejto nemocnici bola základným opatrením pri úspešnom zvládnutí tohto premnoženia. Navyše dostali ďalšie zdravotnícke zariadenia v danom regióne informácie a pokyn, aby vykonali skrining na odhalenie nosičov vysokorezistentných baktérií pri prijíme pacientov do nemocnice počas obdobia premnoženia týchto baktérií.

2. Opatrenia prijaté na kontrolu lokálneho premnoženia na nemocničnom oddelení v Grécku [25]

V oddelení gréckej nemocnice sa počas troch rokov používal viacstupňový kontrolný program proti šíreniu vysokorezistentných baktérií.

Program obsahoval tieto prvky:

- aktívny skrining všetkých pacientov na vysokorezistentné baktérie pri prijatí na oddelenie,
- týždenný skrining všetkých pacientov, ktorí boli pri prijatí negatívni,

- umiestnenie všetkých pacientov, ktorí boli nosičmi, do jednolôžkových izieb alebo na izolačky,
- dôsledné zdravotné sestry,
- použitie bezpečnostných opatrení pri kontakte,
- monitorovanie dodržiavania hygieny rúk.

Tento program viedol k podstatnému zníženiu infekcií vyvolaných vysokorezistentnými baktériami. Osemnásť mesiacov po implementácii programu kleslo percento pacientov, ktorí boli nosičmi týchto baktérií, z 12,3 % na 0 %. Úspech tohto programu na lokálnej úrovni ukazuje, že výsledky sa dajú dosiahnuť aj v štáte s celkovo vysokými úrovňami rezistencie.

3. Stratégia kontroly celoštátneho premnoženia v Izraeli [26]

Izraelské ministerstvo zdravotníctva zaviedlo viacstupňový národný program na zabránenie šírenia vysokorezistentných baktérií, ktoré sa objavili v nemocniciach v celej krajine.

Tento program mal tri hlavné zložky:

- Povinné hlásenie orgánom verejného zdravotníctva o všetkých pacientoch, ktorí sú nosičmi vysoko rezistentných baktérií.
- Povinná izolácia hospitalizovaných nosičov v jednolôžkových izbách alebo na izolačkách.
- Vytvorenie viacodvetvovej pracovnej skupiny priamo podriadenej ministerstvu zdravotníctva. Táto pracovná skupina mala zákonné oprávnenie zbierať údaje priamo z nemocníc a zasiahnuť, aby sa premnoženia dostali pod kontrolu. V rámci tohto programu mali všetky mikrobiologické laboratória dodržiavať usmernenie na zjednotenie noriem na zisťovanie a oznamovanie patogénov.

V izraelských nemocniciach s akútnou starostlivosťou sa počet prípadov infekcií vysokorezistentnými baktériami znížil z 55,5 na 11,7 prípadu za mesiac na 100 000 pacientov/dní v roku. Dodržiavanie tohto programu viedlo aj k prevencii nových prípadov.

Plné nasadenie na najvyššej politickej úrovni, ako aj dôslednosť a spolupráca politikov a zdravotníckych odborníkov zabezpečili úspech tohto programu.

Zdroje

Tento článok čerpal z nasledujúcich správ, článkov a literatúry:

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action. Paris: OECD; 2015.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: The Review on Antimicrobial Resistance; 2016.
3. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Euro Surveill. 2015;20(45).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-8 April 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
5. Council of the European Union. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Official Journal of the European Union (OJ C 151,

- 3.7.2009, p. 1).
6. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis. 2014 Jul;20(7):1170-5.
7. Borer A, Sidel-Odes L, Riesenber K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Oct;30(10):972-6.
8. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Mar;52(3):1028-33.
9. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: The Review of Antimicrobial Resistance; 2014.
10. KPMG LLP. The global economic impact of anti-microbial resistance. London: KPMG; 2014. Available from: <https://www.kpmg.com/UK/en/IssuesAndInsights/ArticlesPublications/Documents/PDF/Issues%20and%20Insights/amr-report-final.pdf>
11. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol. 1985 Feb;121(2):182-205.
12. O'Boyle C, Jackson M, Henly SJ. Staffing requirements for infection control programs in US health care facilities: Delphi project. Am J Infect Control. 2002 Oct;30(6):321-33.
13. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. Lancet Infect Dis. 2015 Feb;15(2):212-24.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
15. Lerner A, Romano J, Chmelnitsky I, Navon-Venezia S, Edgar R, Carmeli Y. Rectal swabs are suitable for quantifying the carriage load of KPC-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1474-9.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
17. Lowe CF, Katz K, McGeer AJ, Muller MP. Efficacy of admission screening for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae. PLoS ONE. 2013;8(4).
18. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare. Official Journal of the European Union (OJ L 88, 4.4.2011, p. 45-65).
19. World Health Organization. Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multidrug resistant organisms in health-care settings. Geneva: WHO; 2014. Available from: http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO_literature-review.pdf
20. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Geneva: WHO; 2009. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf
21. Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Official Journal of the European Communities. 2002 (45):13-6.
22. European Medicines Agency. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. London: EMA; 2016.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2016.
24. Dautenberg MJ, Ossewaarde JM, de Kraker ME, van der Zee A, van Burgh S, de Greeff SC, et al. Successful control of a hospital-wide outbreak of OXA-48 producing Enterobacteriaceae in the Netherlands, 2009 to 2011. Euro Surveill. 2014;19(9).
25. Spyridopoulou K, Psychogiou M, Sypsa V, Goukos D, Miriagou V, Markogiannakis A, et al. Successful control of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae (CP-Kp) transmission in a haematology unit: The pivotal role of active surveillance. 25th ECCMID: Copenhagen, Denmark; 2015.
26. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smolan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis. 2011 Apr 1;52(7):848-55.

Prehľad politiky ECDC sú krátke články, ktoré sa zaoberajú konkrétnym problémom verejného zdravia a ponúkajú nápady založené na dôkazoch o tom, čo sa dá robiť na jeho riešenie a na prítiahnutie pozornosti politikov a vplyvných osobností na európskej, vnútroštátnej a regionálnej úrovni. Tieto súbory návrhov sú uverejnené spolu so súbormi PDF, aby sa dokument mohol prispôbiť na použitie na vnútroštátnej úrovni, napríklad prekladom textu do iných jazykov. Navrhovaný citát: Európske centrum pre prevenciu a kontrolu chorôb. Antibiotiká poslednej línie zlyhávajú: možnosti riešenia tejto naliehavej hrozby pre pacientov a zdravotnícke systémy. Stockholm: ECDC 2016. Katalógové číslo: TQ-06-16-176-SK-N ISBN: 978-92-9498-021-2 DOI: 10.2900/807882 Obrázok na obálke: Eric Bridiers, US Mission Ženeva. Creative Commons (CC BY 2.0) © Európske centrum pre prevenciu a kontrolu chorôb 2016. Reprodukcia je povolená pod podmienkou uvedenia zdroja.