

Antybiotyki ostatniego rzutu zawodzą: metody postępowania w przypadku tego naglącego zagrożenia dla pacjentów i systemów opieki zdrowotnej

Podsumowanie

Pojawianie się i rozprzestrzenianie wysoce opornych bakterii, w szczególności drobnoustrojów opornych na działanie antybiotyków „ostatniego rzutu” (takich jak karbapenemy i kolistyna), stanowi poważny problem dla zdrowia publicznego i zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjentów oraz gospodarki w Europie i na całym świecie. Nieskuteczność antybiotyków ostatniego rzutu oznacza dla pacjentów brak możliwości antybiotykoterapii, przez co zakażenia tego typu bakteriami u dzieci i osób dorosłych mogą być potencjalnie śmiertelne. Ponadto oporność na antybiotyki ostatniego rzutu zmniejsza skuteczność interwencji medycznych ratujących życie, takich jak terapie przeciwnowotworowe i zabiegi przeszczepienia narządów. Z tego powodu obecnym nadrzędnym celem staje się powstrzymanie ekspansji wysoce opornych bakterii, tym bardziej, że aktualnie nie opracowuje się nowych rodzajów antybiotyków, a w ciągu następnych lat sytuacja ta prawdopodobnie nie ulegnie zmianie.

U pacjentów z zakażeniem bakteriami antybiotykooopornymi istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań i nawet trzykrotnie większe prawdopodobieństwo zgonu [1]. Szacuje się, że jeśli nie zostaną podjęte żadne działania, do 2050 roku liczba zgonów na świecie każdego roku może osiągnąć 10 milionów przypadków¹ [2]. Problem ten stwarza poważne wyzwania dla sposobu funkcjonowania systemów opieki zdrowotnej oraz duże obciążenie ekonomiczne dla społeczeństwa.

Celem niniejszego materiału informacyjnego jest zwrócenie uwagi decydentów na przykładowe działania, jakie można podjąć na szczeblu krajowym i lokalnym, aby powstrzymać rozprzestrzenianie się bakterii o wysokiej oporności. Zostaną także przedstawione opisy przypadków ilustrujące pomyślne efekty takich działań.

Problem

Pojawianie się i szybkie rozprzestrzenianie na świecie wysoce opornych bakterii, w szczególności drobnoustrojów opornych na działanie antybiotyków ostatniego rzutu, stanowi znaczące zagrożenie dla pacjentów, systemów opieki zdrowotnej i gospodarki. Produkty lecznicze w rodzaju karbapenemów i kolistyny uważa się za leki „ostatniego rzutu”, ponieważ są to jedyne antybiotyki wykazujące działanie podczas leczenia zakażeń wywołanych przez bakterie oporne na wszystkie inne antybiotyki.

W krajach europejskich stopień ekspansji tych wysoce opornych bakterii jest bardzo zróżnicowany (ryciny 1 i 2). W wielu krajach UE zgłaszano ogniska zakażeń wywołanych przez bakterie oporne na karbapenemy [3,4]. Kolistyna to antybiotyk z wyboru, który stosuje się w przypadku gdy zawodzą karbapenemy. W latach 2010–2014 prawie dwukrotnie zwiększyło się stosowanie kolistyny u ludzi – przede wszystkim w krajach zgłaszających wysoki poziom oporności na karbapenemy [6]. Obecnie rozpowszechnia się także zjawisko

¹ Szacunkowe dane dotyczące wpływu oporności na chorobowość i umieralność są oparte na projekcjach dla wszystkich leków przeciwbakteryjnych, nie tylko antybiotyków.

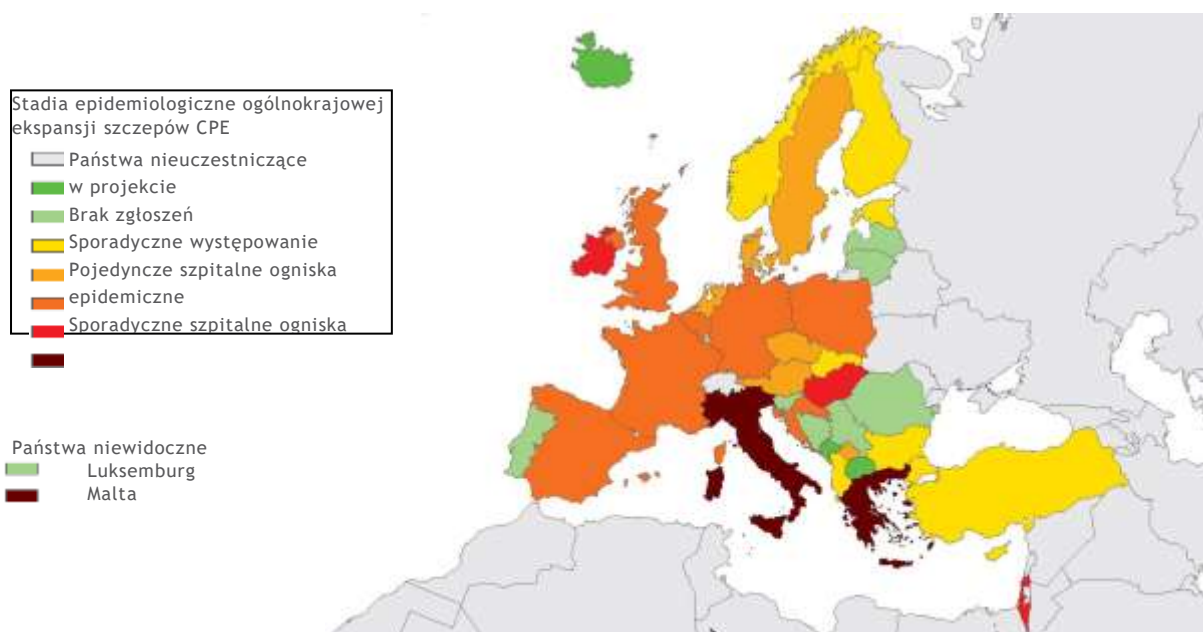
oporności na kolistyne.

Długoterminowe rozwiązanie problemu mogą zapewnić tylko wspólne działania na skalę ogólnoswiatową, w tym udoskonalone metody zapobiegania zakażeniom i ich kontroli w szpitalach oraz w innych placówkach opieki zdrowotnej, a także bardziej rozważne stosowanie antybiotyków.

Konsekwencje braku działania

Zakażenia wywołane przez wysoce odporne bakterie wiążą się z niepomyślnymi wynikami leczenia, większą chorobowością i umieralnością oraz wyższymi kosztami leczenia i dłuższą hospitalizacją pacjentów. Z tego powodu bakterie te stwarzają zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjentów [5]. Wysokie wskaźniki umieralności, wynoszące od 26% do 44% [6,7], mają bezpośredni związek z zakażeniami spowodowanymi przez wysoce odporne bakterie. W badaniu przeprowadzonym w Izraelu wykazano, że u pacjentów zakażonych tymi bakteriami występowało czterokrotnie większe prawdopodobieństwo zgonu z powodu zakażenia niż u pacjentów zakażonych bakteriami niewykazującymi oporności [8].

Rycina 1. Występowanie szczepów *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy² w 38 państwach Europy, z wykorzystaniem skali epidemiologicznej wskazującej stopień rozpowszechnienia bakterii w danym państwie; dane z 2013 r.



W szpitalach w Europie i Ameryce Północnej leczenie każdego pacjenta zakażonego oporną bakterią to dodatkowy koszt w wysokości przeciętnie od 10 000 do 40 000 euro. Kwota ta może być dwa razy większa ze względu na powiązane straty ekonomiczne spowodowane przez zmniejszoną wydajność pracy, przedłużającą się chorobę oraz zgon [1].

Szacuje się, że na świecie około 700 000 zgonów rocznie³ wiąże się z zakażeniami wywołanymi przez odporne drobnoustroje, w tym nie tylko szczepy odpowiedzialne za powszechne zakażenia bakteryjne, lecz również drobnoustroje wywołujące HIV, gruźlicę i malarię [9]. Sugeruje się, że jeśli obecne trendy związane z zakażeniami i opornością nie zostaną odwrócone, do 2050 roku ogólnoswiatowa roczna liczba zgonów może osiągnąć liczbę 10 milionów [2]. Sytuacja ta miałaby także wpływ na gospodarkę europejską, a jej skutkiem mogłoby być zmniejszenie wskaźnika PKB w Europie o 1–4,5% do 2050 roku [10].

Co można zrobić?

Istotnym czynnikiem jest wielopoziomowa strategia zmierzająca do ograniczenia występowania i rozprzestrzeniania się wysoce opornych bakterii w szpitalach. Została ona przedstawiona w zaleceniu Rady Unii Europejskiej (UE) w sprawie bezpieczeństwa pacjentów, w tym profilaktyki i kontroli zakażeń związanych z opieką zdrowotną [5]. Przykładowe metody zapobiegania ekspansji wysoce opornych bakterii obejmują:

1. Utworzenie wielodyscyplinarnej grupy zadaniowej złożonej z ekspertów w tej dziedzinie przy wsparciu grup politycznych – ma to podstawowe znaczenie. Zadaniem takiej grupy jest opracowanie strategii postępowania, zbieranie danych oraz interweniowanie w koniecznych przypadkach na szczeblu krajowym oraz w poszczególnych szpitalach.
2. Zapewnienie w szpitalach dostatecznej liczby wyszkolonego personelu (zajmującego się kontrolą zakażeń) w stosunku do liczby łóżek. Standardowa liczba łóżek przypadająca na jedną osobę z fachowego personelu wynosi 250 [11]. Nowsze dane mogą wskazywać na stosunek wynoszący 1:100 [12,13]. W Europie proporcja ta jest wysoce zróżnicowana w zależności od

² Szczepy *Enterobacteriaceae* wytwarzające karbapenemazy (*carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*, CPE) to bakterie wysoce odporne na działanie karbapenemów dzięki produkcji enzymu o nazwie karbapenemaza.

³ Szacunkowe dane dotyczące wpływu oporności na chorobowość i umieralność są oparte na projekcjach dla wszystkich leków przeciwbakteryjnych, nie tylko antybiotyków.

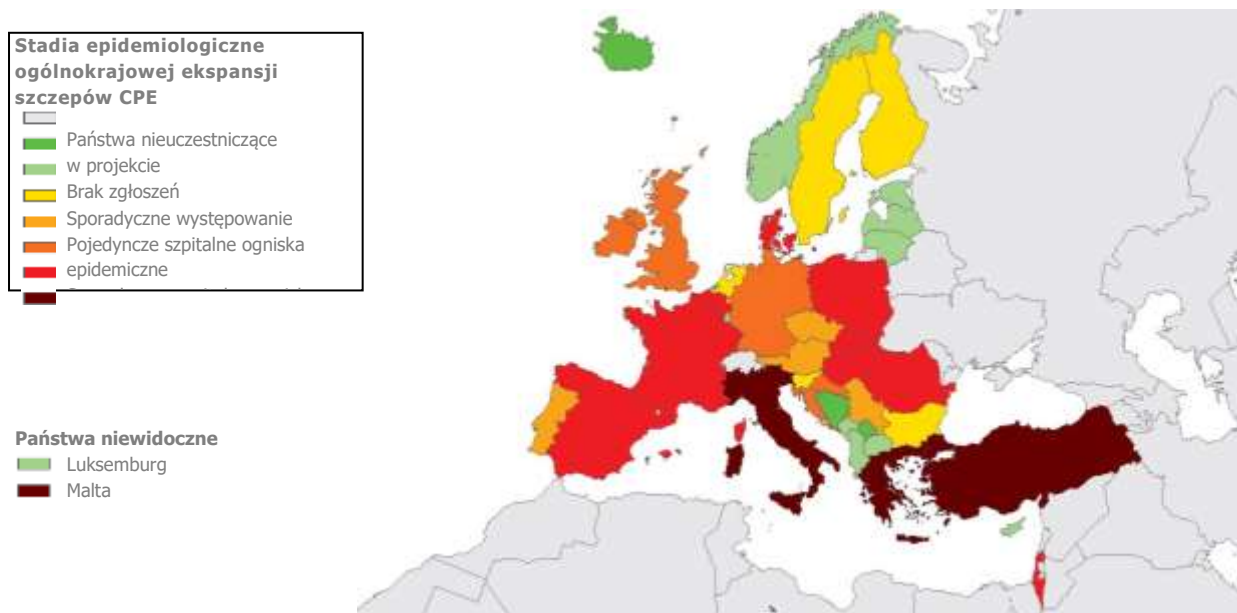
poszczególnych szpitali [14].

- Skuteczną metodą wykrycia u pacjenta nosicielstwa wysoce opornych bakterii jest prowadzenie aktywnych badań przesiewowych przy przyjęciu do szpitala u osób „obciążonych ryzykiem”. Takie postępowanie ma podstawowe znaczenie w zapobieganiu rozprzestrzeniania się tych bakterii w warunkach szpitalnych [15], ponieważ w przypadku wykrycia nosicielstwa bakterii o wysokiej oporności można niezwłocznie wdrożyć działania zapobiegające rozwojowi zakażenia [16,17]. Jest to możliwe tylko w połączeniu ze zgłaszaniem w odpowiednim czasie dodatnich wyników badań przez laboratorium mikrobiologiczne. Takie działanie jest szczególnie ważne w państwach członkowskich UE ze względu na zwiększony przepływ pacjentów pomiędzy tymi krajami w celu uzyskania świadczeń zdrowotnych [18].

„Aktywne badania przesiewowe należy wykonywać u wszystkich pacjentów obciążonych ryzykiem nosicielstwa wysoce opornych bakterii. Kontrola oporności na działanie antybiotyków powinna skupić się na wdrażaniu zarówno programu kontroli zakażeń, jak i odpowiednich sposobów zarządzania antybiotykami w szpitalach oraz w placówkach długoterminowej opieki.” – Andreas Voss (MD, PhD), Professor of Infection Control, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Holandia.

- Istotnym sposobem ograniczenia ekspansji wysoce opornych bakterii jest izolowanie pacjentów będących ich nosicielami – najlepiej w izolatkach lub, alternatywnie, w wydzielonych miejscach w rodzaju tzw. oddziałów kohortowych [14,16]. W 2012 roku mediana procentowego odsetka łóżek szpitalnych w izolatkach wynosiła średnio zaledwie 9,9% w Europie, a poniżej 5% w ośmiu krajach UE/EOG [6].

Rycina 2. Występowanie szczepów *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy w 38 państwach Europy, z wykorzystaniem skali epidemiologicznej wskazującej stopień rozpowszechnienia bakterii w danym państwie; dane z 2015 r.



- Według Światowej Organizacji Zdrowia „zdecydowanie najważniejszym środkiem” zapobiegającym transmisji bakterii w warunkach szpitalnych jest higiena rąk [19,20]. Koszt promowania higieny rąk stanowi mniej niż 1% kosztów ponoszonych w związku z opieką nad pacjentami z zakażeniami związanymi z opieką zdrowotną [19]. W szpitalach europejskich zużycie środków na bazie alkoholu przeznaczonych do higieny rąk jest bardzo zróżnicowane [14]. Należy nieprzerwanie monitorować przestrzeganie zasad prawidłowej procedury mycia rąk i wspierać je poprzez edukację i audyt.

W zaleceniu Rady Unii Europejskiej dotyczącym rozsądnego stosowania leków przeciwbakteryjnych u ludzi [21] podkreślono, że kontrolę oporności na antybiotyki można uzyskać wyłącznie poprzez zapobieganie zakażeniom i stosowanie metod ich kontroli w połączeniu z rozsądną antybiotykoterapią. Aby zapewnić ścisłą współpracę pomiędzy medycyną i weterynarią w celu ograniczenia stosowania antybiotyków ostatniego rzutu u zwierząt przeznaczonych do produkcji żywności, istotne jest podejście o nazwie „Jedno zdrowie” (*One Health*) [22] [23].

Przydatne materiały źródłowe ECDC:

Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [4]

Rapid risk assessment: Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae [23]

Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of CPE through cross-border transfer of patients. Sztokholm: ECDC; 2014 r.

Opis przypadków

1. Aktywne badania przesiewowe w celu opanowania dużych szpitalnych ognisk epidemicznych w Holandii [24]

W szpitalu w Holandii z powodu dużego ogniska zakażeń wywołanych przez wysoce odporne bakterie, niedostatecznie kontrolowanego przez okres dwóch lat, opracowano strategię powstrzymania ogniska epidemicznego na terenie całego szpitala. Obejmowała ona:

- określenie grup pacjentów obciążonych ryzykiem nosicielstwa wysoce opornych bakterii;
- aktywne badania przesiewowe u pacjentów w grupie ryzyka;
- zapobiegawczą izolację pacjentów obciążonych ryzykiem przy przyjęciu do szpitala;

natychmiastową pomoc w zwalczeniu ogniska zakażeń ze strony Krajowego Instytutu Zdrowia i Ochrony Środowiska oraz szpitalnego oddziału mikrobiologii medycznej.

Wprowadzenie w tym szpitalu systemu aktywnych badań przesiewowych u pacjentów obciążonych ryzykiem nosicielstwa wysoce opornych bakterii okazało się podstawowym sposobem skutecznego opanowania ogniska epidemicznego. Ponadto o sytuacji powiadomiono inne placówki opieki zdrowotnej i zalecono im przeprowadzenie badań przesiewowych pod kątem nosicielstwa wysoce opornych bakterii u pacjentów przyjmowanych do szpitala w okresie epidemii.

2. Środki podjęte w celu opanowania lokalnego ogniska zakażeń na oddziale szpitalnym w Grecji [25]

Na oddziale szpitala w Grecji w okresie trzech lat wdrożono wielokierunkowy program kontroli zakażeń w celu zahamowania ekspansji wysoce opornych bakterii.

Program obejmował następujące działania:

- wykonywanie aktywnych badań przesiewowych pod kątem występowania tych wysoce opornych bakterii u wszystkich pacjentów przyjmowanych na oddział;
- cotygodniowe wykonywanie badań przesiewowych u wszystkich pacjentów, u których wynik badania przy przyjęciu był ujemny;
- umieszczanie wszystkich pacjentów będących nosicielami w izolatkach lub na oddziałach kohortowych;
- zapewnienie wyspecjalizowanego personelu pielęgniarstwa;
- stosowanie środków ostrożności podczas kontaktu;
- monitorowanie przestrzegania zasad higieny rąk.

Opisana interwencja doprowadziła do znaczącego zmniejszenia liczby zakażeń powodowanych przez wysoce odporne bakterie. Po osiemnastu miesiącach od jej wprowadzenia procentowy odsetek pacjentów będących nosicielami tych bakterii zmniejszył się z 12,3% do 0%. Sukces interwencji na poziomie lokalnym wskazuje na to, że możliwe jest osiągnięcie pomyślnych wyników nawet w kraju o ogólnie wysokim wskaźniku oporności.

3. Strategia kontroli ogólnokrajowej epidemii w Izraelu [26]

W Izraelu Ministerstwo Zdrowia wdrożyło wielokierunkowy program na szczeblu krajowym w celu powstrzymania ekspansji wysoce opornych bakterii występujących w szpitalach na terenie całego kraju.

Ten ogólnokrajowy program obejmował trzy podstawowe działania:

- obowiązkowe zgłaszanie wszystkich przypadków nosicielstwa wysoce opornych bakterii organom ds. zdrowia publicznego;
- obowiązkowe umieszczanie wszystkich hospitalizowanych pacjentów będących nosicielami w izolatkach lub na oddziałach kohortowych;
- utworzenie wielodyscyplinarnej, profesjonalnej grupy zadaniowej podlegającej bezpośrednio Ministerstwu Zdrowia. Grupa zadaniowa posiadała statutowe upoważnienie do uzyskiwania danych bezpośrednio od szpitali oraz interweniowania w celu opanowania epidemii. W ramach tych działań wszystkie laboratoria mikrobiologiczne musiały stosować się do wytycznych dotyczących jednolitych norm wykrywania i zgłaszania.

W placówkach opieki doraźnej w Izraelu w przeciągu roku miesięczna częstość występowania zakażeń wysoce opornymi bakteriami zmalała z 55,5 do 11,7 przypadku na 100 000 pacjentodni. Ponadto stosowanie się do założeń programu zapobiegło wystąpieniu nowych przypadków zakażeń.

Zaangażowanie na najwyższym szczeblu politycznym, jak również poświęcenie i współpraca ze strony decydentów i pracowników służby zdrowia zapewniły pomyślne wyniki tej interwencji.

Źródła:

W niniejszym dokumencie wykorzystano informacje pochodzące z następujących raportów, artykułów i piśmiennictwa:

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action. Paryż: OECD; 2015.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. Londyn: 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, maj 2015. Euro Surveill. 2015;20(45).
4. Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae - 8 kwietnia 2016. Sztokholm: 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. Lipiec 2014; 20(7):1170-5.
7. Borer A, Sidel-Odes L, Riesenberk K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. Październik 2009; 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.* Marzec 2008; 52(3):1028-33.
9. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Londyn: The Review of Antimicrobial Resistance; 2014.
10. KMPG LLP. The global economic impact of anti-microbial resistance. Londyn: KPMG; 2014. Dokument dostępny pod adresem internetowym: <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.* Luty 1985; 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.* Październik 2002; 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.* Luty 2015; 15(2):212-24.
14. Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Sztokholm: 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. Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Sztokholm: 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 healthcare settings. Genewa: WHO; 2014. Dokument dostępny pod adresem internetowym: http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO_literature-review.pdf
20. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Genewa: WHO; 2009. Dokument dostępny pod adresem internetowym: 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. Londyn: EMA; 2016.
23. Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób. Rapid Risk Assessment: Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. Sztokholm: ECDC; 2016.
24. Dautzenberg 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: Kopenhaga, Dania; 2015.
26. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan 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.* 1 kwietnia 2011; 52(7):848-55.

Materiały informacyjne na temat strategii postępowania ECDC to krótkie dokumenty podkreślające znaczenie szczególnego problemu w zakresie zdrowia publicznego, a także przedstawiające oparte na dowodach naukowych koncepcje rozwiązania tych problemów do rozważenia przez decydentów i osoby mające wpływ na podejmowanie decyzji na szczeblu europejskim, krajowym i regionalnym.

Wraz z plikiem PDF publikowane są pliki projektowe, aby umożliwić dostosowanie dokumentu do wykorzystania na poziomie krajowym, na przykład poprzez tłumaczenie tekstu na inne języki.

Sugerowane odniesienie: Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób. Last-line antibiotics are failing: options to address this urgent threat to patients and healthcare systems. Sztokholm: ECDC; 2016.

Numer katalogowy: TQ-06-16-176-EN-N
ISBN: 978-92-9193-997-8
DOI: 10.2900/866735

Ilustracja na stronie tytułowej: Eric Bridiers, US Mission Geneva. Creative Commons (CC BY 2.0)
© European Centre for Disease Prevention and Control, 2016. Powielanie dozwolone pod warunkiem wskazania źródła.