

ANTIBIOTIKI ZADNJE IZBIRE: MOŽNOSTI ZA NASLOVITEV TE PEREČE GROŽNJE BOLNIKOM IN ZDRAVSTVENIM SISTEMOM

POVZETEK

Pojav in širjenje visoko odpornih bakterij, zlasti tistih, ki so odporne proti antibiotikom "zadnje izbire", kot so karbapenemi in kolistin, je resna javno-zdravstvena skrb in grožnja za varnost bolnikov in gospodarstva v Evropi in po vsem svetu. Ko antibiotiki "zadnje izbire" niso več učinkoviti, to pomeni, da ni nobenega antibiotika več za zdravljenje bolnika, ter so takšne okužbe pri otrocih in odraslih lahko smrtne. Odpornost proti antibiotikom "zadnje izbire" prav tako ogroža učinkovitost življenjsko nujnih medicinskih posegov, kot so npr. zdravljenje raka in presaditve organov. Zato je nujno, da omejimo širjenje teh visoko odpornih bakterij že sedaj, še posebej, ker so viri za razvoj novih antibiotikov zelo omejeni in bo tako verjetno ostalo tudi v prihodnjih letih.

Pri bolniki, ki so okuženi z bakterijami, odpornimi proti antibiotikom, se bolj verjetno razvijejo zapleti in je verjetnost smrti zaradi okužbe do trikrat bolj verjetna [1]. Ocenjujejo, da bi brez ustreznih ukrepov globalno breme smrti do leta 2050 lahko doseglo 10 milijonov vsako leto [2]. To predstavlja resne izzive za delovanje zdravstvenih sistemov in predstavlja visoke gospodarske stroške za družbo.

Namen tega sestavka je opozoriti politike o primerih ukrepov za preprečitev širjenja teh zelo odpornih bakterij, ki jih je mogoče sprejeti na nacionalni in lokalni ravni. Poudarjene so tudi študije primerov, ki s pozitivnimi rezultati ponazarjajo uspešno izvajanje teh ukrepov.

PROBLEMATIKA

Pojav in hitro globalno širjenje zelo odpornih bakterij, zlasti tistih, ki so odporne proti antibiotikom "zadnje izbire", zelo ogroža bolnike, zdravstvene sisteme in gospodarstvo. Antibiotiki, kot so karbapenemi in kolistin se štejejo za antibiotike "zadnje izbire", ker so edini

antibiotiki, ki so še učinkoviti pri zdravljenju okužb z bakterijami, odporni proti vsem drugim antibiotikom.

Širjenje teh visoko odpornih bakterij se med evropskimi državami zelo razlikuje. O izbruhih bakterij, odpornih proti karbapenemom, je poročalo več držav članic EU [3,4]. Kolistin je antibiotik izbire, ko karbapenemi niso več učinkoviti; raba kolistina v humani medicini se je v Evropi skoraj podvojila med leti 2010 in 2014; zlasti v državah, kjer poročajo o visokih stopnjah odpornosti proti karbapenemom [6]. Sedaj se širi tudi odpornost proti kolistinu.

Samo usklajeni ukrepi po svetu, vključno z izboljšanim preprečevanjem in obvladovanjem okužb v bolnišnicah in drugih zdravstvenih ustanovah, pa tudi bolj preudarno raba antibiotikov, lahko zagotovijo dolgoročno rešitev.

POSLEDICE NE-UKREPANJA

Slabi izidi zdravljenja bolnikov, večja obolevnost in umrljivost in višji stroški ter dolžina bivanja v bolnišnici so povezani z okužbami, ki jih povzročajo zelo odporne bakterije. Te bakterije zato predstavljajo grožnjo za varnost bolnikov [5]. Visoke stopnje umrljivosti, ki segajo od 26 % do 44 % [6,7], so neposredno povezane z okužbo s temi visoko odpornimi bakterijami. V študiji iz Izraela so imeli bolniki, okuženi s temi bakterijami, štirikrat višjo verjetnost smrti zaradi okužbe kot pa bolniki, okuženi z bakterijami, ki niso bile odporne [8].

Bolnišnice v Evropi in Severni Ameriki porabijo v povprečju dodatnih 10 000 do 40 000 EUR za zdravljenje vsakega bolnika, okuženega z odpornimi bakterijami. S tem povezani vpliv na ekonomske izgube zaradi učinka na zmanjšanje učinkovitosti dela, podaljšanje bolniškega staža in smrti verjetno ta znesek podvoji [1].

V svetovnem merilu je približno 700 000 smrti vsako leto ocenjenih, da so posledica okužb z odpornimi bakterijami, ne samo s sevi običajnih bakterijskih okužb, temveč tudi okužb z virusom HIV, tuberkulozo in malarijo [9]. Če se trenutni trendi okužb in odpornosti ne spremenijo, domnevajo, da bi globalno breme smrti lahko doseglo 10 milijonov na leto do leta 2050 [2]. To bi vplivalo tudi na evropsko gospodarstvo in bi do leta 2050 lahko povzročilo zmanjšanje evropskega BDP za 1 do 4,5 % [10].

KAJ LAHKO STORIMO?

Strategija na več ravneh je pomembna, da se omeji vnos in širjenje teh visoko odpornih bakterij v bolnišnicah. To je navedeno v "Priporočilih o varnosti bolnikov, vključno s preprečevanjem in obvladovanjem okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo" Sveta Evropske unije (EU) [5].

Primeri ukrepov za preprečevanje širjenja visoko odpornih bakterij so:

1. Oblikovanje nacionalne multidisciplinarne delovne skupine, ki jo sestavljajo strokovnjaki na tem področju s politično podporo, je bistvenega pomena. Ta delovna skupina bo oblikovala politike, zbirala podatke in posredovala, kadar bo le-to potrebno, tako na nacionalni kot tudi na bolnišnični ravni.

2. V bolnišnicah zagotoviti ustrezno razmerje med primerno usposobljenimi zdravniki za nadzor okužb (ZOBO) in posteljami. Razmerje 1 ZOBO na 250 postelj [11] je uveljavljeni standard; novejši dokazi naj bi podpirali razmerje 1 ZOBO na 100 postelj [12,13]. Obstajajo velike razlike v razmerju med ZOBO in posteljami v bolnišnicah po vsej Evropi [14].

3. Aktivno presejanje "ogroženih" bolnikov ob sprejemu v bolnišnico je učinkovita metoda za ugotavljanje, ali so bolniki nosilci visoko odpornih bakterij. To je ključnega pomena za preprečevanje širjenja v bolnišnicah [15], ker lahko zaposleni začnejo takoj izvajati preventivne ukrepe, ko pri bolniku ugotovijo, da je nosilec visoko odpornih bakterij [16, 17]. To je mogoče doseči le v povezavi s pravočasnim poročanjem pozitivnih rezultatov s strani mikrobiološkega laboratorija. Ta ukrep je še posebej pomemben za države članice EU, ker obstaja povečana mobilnost bolnikov med državami zaradi zdravljenja v državi izven stalnega bivanja [18].

"Aktivno presejanje je potrebno opraviti pri vseh bolnikih, pri katerih obstaja tveganje, da so nosilci teh visoko odpornih bakterij. Nadzor odpornosti proti antibiotikom naj bi se osredotočil tako na izvajanje nadzora okužb kot tudi nadzora rabe antibiotikov v bolnišnicah in ustanovah za dolgotrajno oskrbo", dr. Andreas Voss, dr. med., Profesor na Univerzi v Radboudu, Nijmegen, Nizozemska.

4. Izolacija bolnikov, ki so nosilci visoko odpornih bakterij, v najboljšem primeru v enoposteljnih sobah ali pa če ne gre drugače v ločenih področjih, kot so t. i. "kohortni oddelki", je pomemben ukrep za omejitev širjenja teh bakterij [14, 16]. V letu 2012 je bil povprečni

mediani odstotek bolniških postelj, ki so bile v eno–posteljni sobi, le 9,9 % v Evropi in je bil pod 5 % v osmih državah EU/EEA [6].

5. Higiena rok je glede na Svetovno zdravstveno organizacijo "posamični najpomembnejši ukrep" za preprečevanje prenosa bakterij v bolnišnicah [19, 20]. Strošek za promocijo higiene rok je manj kot 1 % cene za nego bolnikov z okužbami, povezanimi z zdravstveno oskrbo [19]. Obstaja velika razlika v porabi alkoholnih robčkov za higieno rok v bolnišnicah po vsej Evropi [14]. Skladnost s pravilno izvedeno higieno rok je potrebno nenehno spremljati in podpirati z izobraževanjem in revizijo.

Priporočilo Sveta EU o preudarni rabi protimikrobnih zdravil v humani medicini [21] poudarja, da je nadzor odpornosti proti antibiotikom mogoče doseči le s kombinacijo ukrepov za preprečevanje in obvladovanje okužb, kot tudi s smotrno rabo antibiotikov. Pristop "Eno Zdravje" je pomemben za zagotavljanje tesnega sodelovanja med humano in veterinarsko medicino za zmanjšanje rabe antibiotikov "zadnje izbire" pri živalih za proizvodnjo hrane [22] [23].

Uporabni ECDC viri:

- Hitra ocena tveganja: enterobakterije odporne proti karbapenemom [4]
- Hitra ocena tveganja: s plazmidi posredovana odpornost enterobakterij na kolisitn [23]
- Sistematični pregled učinkovitosti ukrepov za nadzor okužb za preprečevanje prenosa CPE preko mej preko čezmejnega prehoda bolnikov. Stockholm: ECDC; 2014

ŠTUDIJE PRIMEROV

1. Aktivno presejanje za nadzor obsežnega bolnišničnega izbruha na Nizozemskem [24]

V bolnišnici na Nizozemskem je obsežen izbruh z visoko odpornimi bakterijami, ki je bil neustrezno nadzorovan dve leti, sprožil strategijo za obvladovanje izbruha na ravni bolnišnice, ki je vključevala:

- opredelitev kategorij bolnikov, pri katerih je obstajalo tveganje, da so nosilci visoko odpornih bakterij;
- aktivno presejanje teh bolnikov;

- elektivno izolacijo bolnikov, pri katerih je obstajalo tveganje, da so nosilci visoko odpornih bakterij ob sprejemu v bolnišnico;
- hitro pomoč in podporo ob izbruhu s strani Nacionalnega Inštituta za zdravje in okolje in Oddelka za medicinsko mikrobiologijo v bolnišnici.

Izvajanje aktivnega presejanja ogroženih bolnikov na visoko odporne bakterije v tej bolnišnici je bil temeljni ukrep za uspešno obvladovanje tega izbruha.

Poleg tega so bile tudi druge zdravstvene ustanove v regiji obveščene ter so jim svetovali, da naj presejajo na nosilstvo visoko odpornih na bakterij, ko so bili bolniki sprejeti v prizadeto bolnišnico v času izbruha.

2. Ukrepi za nadzor lokalnega izbruha na bolnišničnem oddelku v Grčiji [25]

Na oddelku v grški bolnišnici je bil izveden vsestranski ukrep za obvladovanje okužb v obdobju treh let za nadzor širjenja visoko odpornih bakterij.

Ta program je bil sestavljen iz:

- aktivnega presejanja vseh bolnikov na visoko odporne bakterije ob sprejemu v bolnišnico;
- tedenskega presejanja vseh bolnikov, ki so bili negativni ob sprejemu;
- namestitve vseh bolnikov, ki so bili nosilci, ali v enoposteljne sobe ali na kohortne oddelke;
- dodelitev negovalnega osebja;
- uporaba kontaktnih varnostnih ukrepov;
- spremljanje skladnosti glede higijene rok.

Ta ukrep je privedel do značilnega zmanjšanja okužb, ki so jih povzročile visoko odporne bakterije. Osemnajst mesecev po izvedbi ukrepa se je prevalenca bolnikov, ki so bili nosilci teh bakterij, znižala z 12,3 % na 0 %. Uspeh tega ukrepa na lokalni ravni kaže, da se rezultati lahko dosežejo celo v državi, ki ima splošno visoke ravni odpornosti.

LITERATURA

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, Saidel-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 healthcare 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. 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 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, 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. 2011 Apr 1;52(7):848-55.