

Evropski dan antibiotikov (18. november) in Svetovni teden antibiotikov (13.–19. november 2017)

Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC). Poročilo o politiki. Antibiotiki zadnje obrambne linije so neuspešni: možnosti obvladovanja te neposredne grožnje bolnikom in zdravstvenim sistemom (1)

Povzetek

Pojav in širjenje zelo odpornih bakterij, zlasti tistih, ki so odporne proti antibiotikom "zadnje obrambne linije", kot so karbapenemi in kolistin, pomenita resno skrb za javno zdravje in grožnjo varnosti bolnikov ter gospodarstvom v Evropi in po svetu. Kadar antibiotiki zadnje obrambne linije niso več učinkoviti, to pomeni, da ni nobenega antibiotika, s katerim bi bilo mogoče zdraviti bolnika, zato utegnejo biti tovrstne okužbe pri otrocih in odraslih smrtno nevarne. Odpornost proti antibiotikom zadnje obrambne linije zmanjšuje tudi učinkovitost zdravstvenih posegov, ki rešujejo življenja, npr. zdravljenje raka in presaditve organov. Zato je nujno, da sedaj zaustavimo širjenje teh zelo odpornih bakterij, zlasti ker trenutno ni na voljo nobenih novih snovi za razvoj novih antibiotikov, tako pa bo najverjetneje ostalo tudi v prihodnjih letih. Pri bolnikih, ki so okuženi z bakterijo, odporno proti antibiotikom, je večja verjetnost nastanka zapletov in do trikrat večja verjetnost smrti zaradi okužbe (2). Po ocenah bi lahko svetovno breme smrti do leta 2050 doseglo številko 10 milijonov letno, če ne bomo sprejeli nobenih ukrepov (ocene obolevnosti in umrljivosti kot posledica odpornosti temeljijo na napovedih za vsa protimikrobna sredstva in ne samo za antibiotike) (3). To predstavlja resne izzive za delovanje zdravstvenih sistemov in visoke gospodarske stroške za družbo.

Potrebno je usmeriti pozornost oblikovalcev politike na primere ukrepov, ki jih je mogoče sprejeti na nacionalni in lokalni ravni za zaustavitev širjenja teh zelo odpornih bakterij. Pozornost bo namenjena tudi študijam primerov, ki prikazujejo uspešno izvajanje tovrstnih ukrepov s pozitivnimi izidi.

Bistveno vprašanje

Pojav in hitro svetovno širjenje zelo odpornih bakterij, zlasti tistih, ki so odporne proti antibiotikom zadnje obrambne linije, pomenita resno grožnjo bolnikom, zdravstvenim sistemom in gospodarstvu. Antibiotiki, kot so karbapenemi in kolistin, veljajo za antibiotike "zadnje obrambne linije", ker so edini antibiotiki, ki še učinkujejo pri zdravljenju okužb z bakterijami, ki so odporne proti vsem drugim antibiotikom.

Te zelo odporne bakterije se v evropskih državah zelo različno širijo, saj o izbruhih bakterij, odpornih proti karbapenemom, poročajo iz različnih držav članic EU (4, 5). Kolistin je antibiotik izbire, kadar karbapenemi ne učinkujejo več. Poraba kolistina pri ljudeh se je v Evropi v obdobju med letoma 2010 in 2014 skoraj podvojila, zlasti v državah, iz katerih poročajo o visokih stopnjah odpornosti proti karbapenemom (6). Zdaj se povečuje tudi odpornost proti kolistinu.

Do dolgoročne rešitve lahko pridemo le z usklajenimi ukrepi na svetovni ravni, vključno z boljšim preprečevanjem in obvladovanjem okužb v bolnišnicah in drugih zdravstvenih ustanovah, ter s pazljivejšo uporabo antibiotikov.

Posledice neukrepanja

Slabi izidi pri bolnikih, večja obolevnost in umrljivost ter višji stroški in daljše bivanje v bolnišnici so povezani z okužbami, ki jih povzročajo zelo odporne bakterije. Te bakterije zato ogrožajo varnost bolnikov (7). Visoke stopnje umrljivosti, ki se gibljejo med 26 in 44 % (6, 8), so neposredno povezane z okužbo s temi zelo odpornimi bakterijami. V študiji v Izraelu je bila umrljivost bolnikov, okuženih s temi bakterijami, štirikrat večja kot pri bolnikih, ki so bili okuženi z neodpornimi bakterijami (9).

V Evropi in Severni Ameriki bolnišnice potrošijo povprečno dodatnih 10 000–40 000 EUR za zdravljenje posameznega bolnika, okuženega z odpornimi bakterijami. S tem povezani učinek izgubljenih gospodarskih dobičkov zaradi zmanjšane delovne učinkovitosti, daljše bolniške odsotnosti in smrti bo to številko z veliko verjetnostjo podvojil (2).

Po vsem svetu je približno 700 000 primerov smrti letno moč pripisati odpornim bakterijam, ne samo sevom pogostih bakterijskih okužb, temveč tudi virusu HIV, tuberkulozi in malariji (ocene obolevnosti in umrljivosti kot posledica odpornosti temeljijo na napovedih za vsa protimikrobna sredstva, ne samo za antibiotike) (10). Če se trenutno gibanje okužb in odpornosti ne obrne, utegne svetovno breme smrti do leta 2050 doseči vrednost 10 milijonov letno (3). To bi vplivalo tudi na gospodarstvo v Evropi in bi lahko privedlo do zmanjšanja evropskega BDP za 1–4,5 % do leta 2050 (11).

Kaj lahko storimo?

Za preprečitev pojavitve in širjenja teh zelo odpornih bakterij v bolnišnicah je pomembna strategija na več ravneh. To je navedeno v priporočilu Sveta Evropske unije (EU) o varnosti bolnikov, vključno s preprečevanjem in obvladovanjem okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo (7). Primeri ukrepov za preprečevanje širjenja zelo odpornih bakterij:

1. Ključnega pomena je oblikovanje nacionalne multidisciplinarne delovne skupine, ki jo sestavljajo strokovnjaki s področja, ki imajo politično podporo. Ta delovna skupina bo oblikovala politiko, zbirala podatke in po potrebi posredovala na nacionalni ravni in na ravni bolnišnic.
2. Zagotovitev, da imajo bolnišnice primeren delež ustrezno usposobljenih zdravnikov za obvladovanje okužb glede na število postelj. Razmerje 1 zdravnik za obvladovanje okužb na 250 postelj je standard (12); novejši izsledki podpirajo razmerje 1 zdravnik za obvladovanje okužb na 100 postelj (13, 14). Delež zdravnikov za obvladovanje okužb na število postelj se v bolnišnicah po Evropi močno razlikuje (15).
3. Aktivno presejanje po sprejetju v bolnišnico je potrebno izvesti pri vseh bolnikih, za katere obstaja tveganje, da so prenašalci teh zelo odpornih bakterij. Aktivno presejanje je

učinkovita metoda odkrivanja, ali bolnik prenaša zelo odporno bakterijo. To je ključnega pomena za preprečevanje širjenja okužb v bolnišnicah, saj je pri bolnikih, ki so prenašalci zelo odporne bakterije, mogoče nemudoma izvajati ukrepe za preprečevanje okužbe (16–18). To je mogoče izvesti samo v povezavi s pravočasnim poročanjem pozitivnih rezultatov iz mikrobiološkega laboratorija. Ta ukrep je pomemben zlasti za države članice EU, saj se pojavlja vedno večja mobilnost bolnikov, ki želijo prejeti zdravstveno oskrbo v drugih državah (19).

4. Pomemben ukrep za preprečevanje širjenja teh bakterij je izolacija bolnikov, ki so prenašalci zelo odpornih bakterij, po možnosti v enoposteljnih sobah ali pa v ločenih območjih, kot so bolnišnični oddelki za bolnike z isto okužbo (15, 17). Leta 2012 je bil povprečen delež bolnišničnih postelj v enoposteljnih sobah v Evropi samo 9,9 %, v osmih državah članicah EU/EGP pa pod 5 % (6).

5. Higiena rok je po mnenju Svetovne zdravstvene organizacije "najpomembnejši ukrep" za preprečevanje širjenja bakterij v bolnišnicah (20, 21). Stroški promocije higiene rok znašajo manj kot 1 % stroškov nege bolnikov z okužbami, povezanimi z zdravstveno oskrbo (angl. *healthcare associated infections* – HAIs) (20). V bolnišnicah po Evropi obstajajo precejšnje razlike v potrošnji alkoholnega mila za higieno rok (15). Upoštevanje pravilne higiene rok je potrebno nenehno spremljati in podpirati z izobraževanjem in nadzorom.

V Priporočilu Sveta EU o preudarni rabi protimikrobnih sredstev v humani medicini je poudarjeno, da je obvladovanje odpornosti proti antibiotikom mogoče doseči samo s kombinacijo ukrepov za preprečevanje in obvladovanje okužb ter s preudarno rabo antibiotikov (22). Pristop "eno zdravje" (angl. "*One Health*") je pomemben za zagotavljanje tesnega sodelovanja na področju humane in veterinarske medicine ter okolja za zmanjšanje uporabe antibiotikov zadnje linije pri živalih za proizvodnjo živil (23, 24).

Primeri iz prakse

1. Aktivno presejanje za obvladovanje množičnega izbruha okužb v bolnišnici na Nizozemskem (25)

V bolnišnici na Nizozemskem so po množičnem izbruhu zelo odpornih bakterij, ki so jih dve leti neustrezno obvladovali, sprejeli strategijo za omejevanje izbruha okužb v bolnišnici, ki je vključevala:

- opredelitev bolnikov, pri katerih je prisotno tveganje, da so prenašalci zelo odpornih bakterij;
- aktivno presejanje bolnikov s tveganjem;
- preventivno osamitev bolnikov s tveganjem po sprejetju v bolnišnico;
- hitro pomoč pri obvladovanju izbruha okužbe, ki sta jo zagotovila nacionalni inštitut za zdravje in okolje ter oddelek za medicinsko mikrobiologijo v bolnišnici.

Temeljni ukrep za uspešno obvladovanje tega izbruha okužb je bilo izvajanje aktivnega presejanja glede zelo odpornih bakterij pri bolnikih s tveganjem. Poleg tega so bili tudi drugi zdravstveni zavodi na tem območju obveščeni o tem in so prejeli napotke, naj izvajajo presejanje glede prenašanja zelo odpornih bakterij pri bolnikih, ki so bili sprejeti v bolnišnico in okuženi med izbruhom okužb.

2. Sprejeti ukrepi za obvladovanje lokalnega izbruha okužb v bolnišničnem oddelku v Grčiji (26)

V ločenem oddelku v grški bolnišnici so se v triletnem obdobju izvajali mnogovrstni ukrepi za obvladovanje okužb, katerih namen je bilo obvladovanje širjenja zelo odpornih bakterij.

Ta program so sestavljali:

- aktivno presejanje vseh bolnikov glede teh zelo odpornih bakterij pri sprejemu v ločen oddelek;
- tedensko presejanje vseh bolnikov, pri katerih je bil rezultat ob sprejemu negativen;
- namestitev vseh bolnikov, ki so prenašalci, v enoposteljne sobe ali ločene oddelke za bolnike z isto okužbo;

- posebno negovalno osebje;
- uporaba previdnostnih ukrepov glede stika;
- spremljanje upoštevanja higiene rok.

Ti ukrepi so prispevali k bistvenemu zmanjšanju okužb, ki jih povzročajo zelo odporne bakterije. Osemnajst mesecev po začetku izvajanja ukrepov se je delež bolnikov, ki so prenašalci teh bakterij, zmanjšal z 12,3 % na 0 %. Uspeh teh ukrepov na lokalni ravni dokazuje, da je dobre rezultate mogoče doseči tudi v državah s splošno visoko stopnjo odpornosti.

3. Strategija obvladovanja izbruha okužb na nacionalni ravni v Izraelu (27)

V Izraelu je ministrstvo za zdravje (MZ) začelo izvajati mnogovrstne ukrepe na nacionalni ravni za zaustavitev širjenja zelo odpornih bakterij v bolnišnicah po celi državi.

Ti ukrepi na nacionalni ravni so obsegali tri glavne vidike:

- obvezno poročanje organom za javno zdravje o vseh bolnikih, ki so prenašalci zelo odpornih bakterij;
- obvezno osamitev hospitaliziranih prenašalcev v enoposteljne sobe ali ločen oddelek za bolnike z isto okužbo;
- oblikovanje multidisciplinarne strokovne delovne skupine, ki je poročala neposredno ministrstvu za zdravje. Ta delovna skupina je imela zakonsko pooblastilo za zbiranje podatkov neposredno od bolnišnic in posredovanje pri obvladovanju izbruhov okužb. Pri tem se je od vseh mikrobioloških laboratorijev zahtevalo, da upoštevajo smernice glede enotnih standardov odkrivanja okužb in poročanja o njih.

V enem letu se je v bolnišnicah za akutno oskrbo v Izraelu mesečna pojavnost okužb z zelo odpornimi bakterijami s 55,5 primera zmanjšala na 11,7 primera na 100 000 bolnišničnih dni. Poleg tega so z upoštevanjem teh ukrepov preprečili nastanek novih primerov okužb.

Za uspeh teh ukrepov so zaslužni zavezanost na najvišji politični ravni ter predanost in sodelovanje oblikovalcev politike in zdravstvenih strokovnjakov.

Reference

1. Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC). Antibiotiki zadnje obrambne linije so neuspešni: možnosti obvladovanja te neposredne grožnje bolnikom in zdravstvenim sistemom. Stockholm: ECDC; 2016. Dostopno na: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/sl/publications/Publications/antibiotic-resistance-policy-briefing.pdf>
2. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Antimicrobial resistance in G7 countries and beyond: Economic issues, policies, and options for action. Paris: OECD; 2015. Dostopno na: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Antimicrobial-Resistance-in-G7-Countries-and-Beyond.pdf>
3. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: The review on antimicrobial resistance; 2016. Dostopno na: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
4. 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). Dostopno na: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062>
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-8 April 2016. Stockholm: ECDC; 2016. Dostopno na:

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-april-2016.pdf>

6. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(7): 1170–5. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073868/pdf/12-1004.pdf>
7. Council of the European Union. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. *OJEU* 2009/C; 151: 01. Dostopno na: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/patient_safety/docs/council_2009_en.pdf
8. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberk K, Eskira S, Peled N, Nativ R, Schlaeffer F, Sherf M. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30(10): 972–6.
9. 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; 52(3): 1028–33.
10. O’Neill J. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: The review of antimicrobial resistance; 2014.
11. KPMG LLP. The global economic impact of anti-microbial resistance. London: KPMG; 2014. Dostopno na: <https://home.kpmg.com/content/dam/kpmg/pdf/2014/12/amr-report-final.pdf>
12. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, Hooton TM. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121(2): 182–205.
13. 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; 30(6): 321–33.
14. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, Allegranzi B, Magiorakos AP, Pittet D. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(2): 212–24.

15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Dostopno na: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>
16. 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.
17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Technical Report. 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. Dostopno na: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/110913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf
18. Lowe CF, Katz K, McGeer AJ, Muller MP. Efficacy of admission screening for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae. *PLoS One* 2013; 8(4): e62678. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637447/pdf/pone.0062678.pdf>
19. 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. *OJEU* 2011; 88: 45–65. Dostopno na: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011L0024&from=EN>
20. World Health Organization (WHO). Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multidrug resistant organisms in health-care settings. Geneva: WHO; 2014. Dostopno na: http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO_literature-review.pdf
21. World Health Organization (WHO). WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Geneva: WHO; 2009. Dostopno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf
22. Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/ EC). *OJ* 2002; 45: 13–6.
23. European Medicines Agency (EMA). 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.

24. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid Risk Assessment: Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2016. Dostopno na: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/enterobacteriaceae-risk-assessment-diseases-caused-by-antimicrobial-resistant-microorganisms-europe-june-2016.pdf>
25. Dautzenberg MJ, Ossewaarde JM, de Kraker ME, van der Zee A, van Burgh S, de Greeff SC, Bijlmer HA, Grundmann H, Cohen Stuart JW, Fluit AC, Troelstra A, Bonten MJ. Successful control of a hospital-wide outbreak of OXA-48 producing *Enterobacteriaceae* in the Netherlands, 2009 to 2011. *Euro Surveill* 2014; 19(9): pii: 20723. Dostopno na: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20723>
26. 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.
27. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, Shalit I, Carmeli Y; Israel Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Working Group. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis* 2011; 52(7): 848–55. Dostopno na: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cir025>