



Sista linjens antibiotika allt mindre effektiva: alternativ för att ta itu med detta akuta hot mot patienterna och vårdssystemen

Sammanfattning

Uppkomsten och spridningen av högresistenta bakterier, särskilt de som är resistenta mot "sista linjens" antibiotika, såsom karbapenemer och kolistin, är ett allvarligt folkhälsoproblem och ett hot mot patientsäkerheten och Europas och världens ekonomier. När sista linjens antibiotika inte längre har effekt innebär detta att det inte längre finns några antibiotika att behandla patienter med, vilket gör dessa infektioner potentiellt dödliga för barn och vuxna. Resistens mot sista linjens antibiotika gäller även effekten av livräddande medicinska åtgärder såsom cancerbehandling och organtransplantation. Det är därför av högsta vikt att vi nu begränsar spridningen av dessa högresistenta bakterier, särskilt eftersom utvecklingen av nya antibiotika har avstannat och troligen inte kommer att fart under många år framöver.

Patienter som har infekterats med bakterier som är resistenta mot antibiotika löper ökad risk att få komplikationer och upp till tre gånger större risk att dö av infektionen [1]. Det uppskattas att de globala dödsfallen år 2050 kan nå 10 miljoner om året om inga åtgärder sätts in¹ [2]. Detta innebär stora utmaningar för upprätthållandet av vårdssystemen liksom höga ekonomiska kostnader för samhället.

Denna information ska uppmärksamma de politiska beslutsfattarna på exempel på åtgärder som kan vidtas på nationell och lokal nivå för att hindra spridningen av dessa högresistenta bakterier. Fallstudier som uppvisar ett framgångsrikt genomförande av sådana åtgärder, med positiva resultat, kommer även att lyftas fram.

¹ Morbiditets- och mortalitetsuppskattningarna av resistenspåverkan bygger på projektioner för alla antimikrobiella medel och inte bara antibiotika.

Problemet

Uppkomsten och den snabba globala spridningen av högresistenta bakterier, särskilt de som är resistenta mot sista linjens antibiotika, innebär ett stort hot mot patienter, vårdssystemen och ekonomin. Antibiotika såsom karbapenemer och kolistin ses som "sista linjens" behandling, eftersom de är de enda antibiotika som fortfarande verkar vid behandlingen av infektioner med bakterier som är resistenta mot alla andra antibiotika.

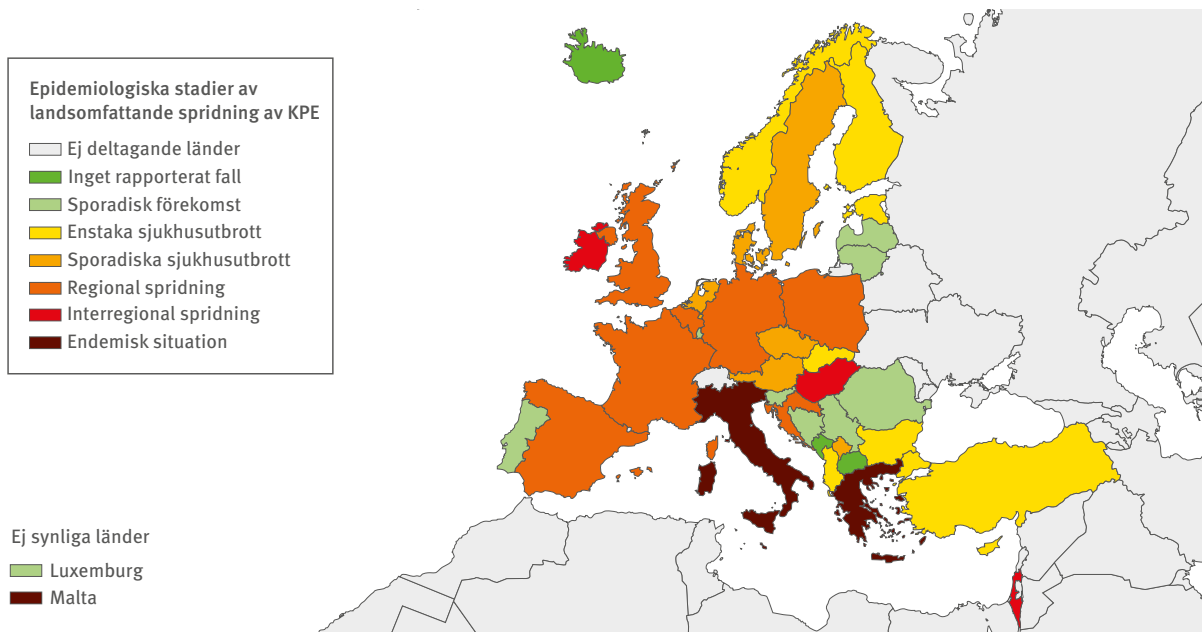
Spridningen av dessa högresistenta bakterier har nått olika långt i de europeiska länderna (figur 1 och 2), och utbrott av karbapenem-resistenta bakterier har rapporterats från flera EU-länder [3,4]. Kolistin är förstadsvalet av antibiotikum när karbapenemer inte längre verkar, och människors konsumtion av kolistin nästan fördubblades mellan 2010 och 2014 i Europa; särskilt i länder som rapporterar höga nivåer av karbapenem-resistens [6]. Nu sprider sig också resistensen mot kolistin.

Endast samordnade världsvida åtgärder, inräknat bättre förebyggande och kontroll av infektioner i sjukhus och andra vårdmiljöer, samt försiktigare användning av antibiotika, kan erbjuda en långvarig lösning.

Konsekvenser om inga åtgärder vidtas

Dåliga patientresultat, högre sjukdomstal och dödlighet, samt högre kostnader och längre sjukhusvistelser är förknippade med infektioner som orsakas av högresistenta bakterier. Dessa bakterier innebär därför ett hot mot patientsäkerheten [5]. Höga sjukdomstal, från 26 procent till 44 procent [6,7], står i direkt samband med att ha en infektion med dessa högresistenta bakterier. I en studie från Israel löpte patienter som hade smittats med dessa bakterier fyra gånger större risk att dö av infektionen än

Figur 1. Uppkomst av karbapenemas-producerande enterobacteriaceae² i 38 europeiska länder, med en epidemiologisk skala som visar nivån av nationell spridning, 2013



patienter som hade smittats med ej resistenta bakterier [8].

I genomsnitt lägger sjukhusen ner 10 000 till 40 000 euro mer för att behandla varje patient som är smittad med resistenta bakterier i Europa och Nordamerika. Den samlade effekten av förlorad ekonomisk avkastning genom minskad produktivitet, förlängd sjukdomstid och ökade dödsfall gör att denna siffra troligtvis är dubbelt så stor [1].

Runt om i världen uppskattas att cirka 700 000 dödsfall per år³ sker till följd av resistenta infektioner, inräknat inte bara stammar av vanliga bakteriella infektioner, utan även hiv, tuberkulos och malaria [9]. Om inte dagens infektions- och resistenstrender vänds har det hävdats att de globala dödsfallen år 2050 kan nå 10 miljoner om året [2]. Detta skulle även påverka Europas ekonomi och kan leda till att Europas BNP minskar med mellan 1 procent och 4,5 procent till 2050 [10].

Vad kan göras?

En flernivåstrategi är viktig för att förhindra att dessa högresistenta bakterier tränger in och sprider sig i sjukhus. Detta beskrivs i rådets rekommendation om patientsäkerhet (EU), inräknat förebyggande och kontroll av vårdrelaterade infektioner [5]. Exempel på åtgärder för att förebygga spridningen av högresistenta bakterier:

1. Att med politiskt stöd skapa en nationell multidisciplinär arbetsgrupp bestående av experter på området är av största vikt. Denna arbetsgrupp ska utarbeta politiska riktlinjer, samla in data och ingripa på nationell nivå och sjukhusnivå när så behövs.
2. Att se till att sjukhusen har en tillräckligt stor andel lämpligt utbildad vårdhygienpersonal för sängarna. En kvot av 1 vårdhygienpersonal på 250 sängar [11] har varit standard; senare belägg kan stödja en kvot av 1 vårdhygienpersonal

² Karbapenemas-producerande enterobacteriaceae är *högradigt* resistenta bakterier som är resistenta mot karbapenemer genom framställningen av ett enzym – karbapenemas.

³ Morbiditets- och mortalitetsuppskattningarna av resistenspåverkan bygger på projektioner för alla antimikrobiella medel och inte enbart antibiotika.

på 100 sängar [12,13]. Kvoten vårdhygienpersonal mot sängar varierar stort mellan sjukhusen i Europa [14].

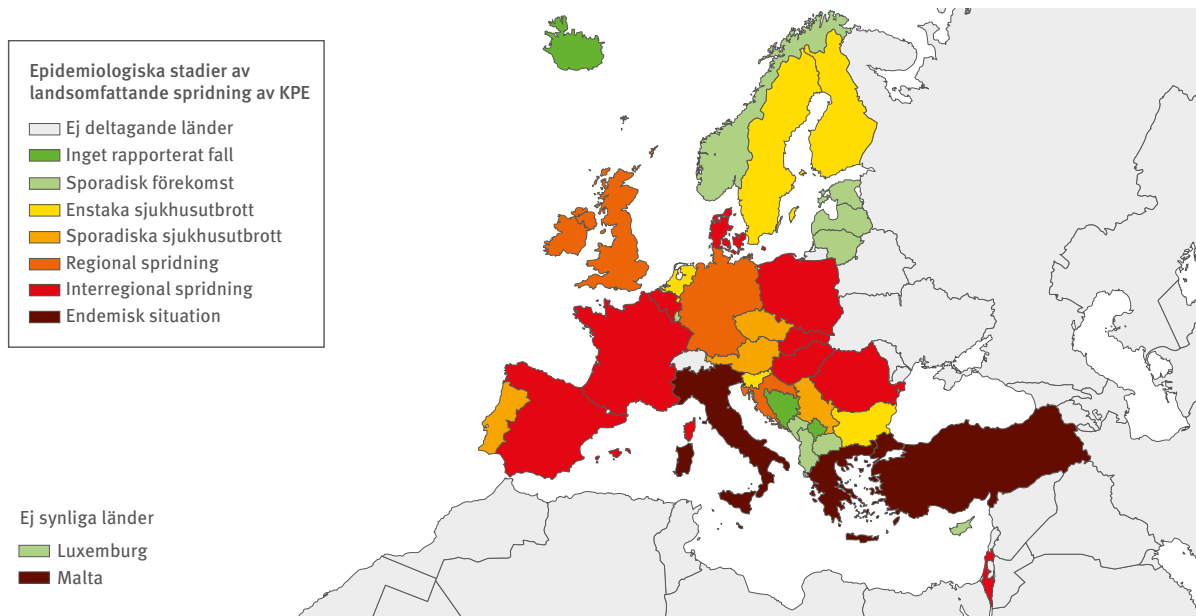
3. Att aktivt screena "patienter i riskzonen" när de tas in på sjukhus är en effektiv metod för att upptäcka om de är bärare av högresistenta bakterier. Detta är av stor vikt för att förebygga spridningen på sjukhus [15], eftersom vårdhygieniska åtgärder direkt kan sättas in när en patient befinner sig vara bärare av högresistenta bakterier [16,17]. Detta kan bara utföras om positiva resultat från det mikrobiologiska laboratoriet rapporteras i god tid. Denna åtgärd är särskilt relevant för EU:s medlemsstater eftersom patienter alltmer rör sig mellan länderna för att få vård [18].

"Aktiv screening bör utföras för alla patienter som är i riskzonen för att vara bärare av dessa högresistenta bakterier. Kontrollen av antibiotikaresistens bör vara inriktad på att genomföra både infektionskontroll och antibiotikaförvaltning på sjukhus och långvårdsinrättningar", Andreas Voss (Med. dr, fil. dr) professor i infektionskontroll, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Nederländerna.

4. Att isolera patienter som är bärare av högresistenta bakterier, helst i enkelrum eller alternativt i separata områden såsom "kohortavdelningar", är en viktig åtgärd för att begränsa spridningen av dessa bakterier [14,16]. År 2012 var det procentuella medianvärdet för sjukhussängar på enkelrum bara 9,9 procent i genomsnitt för Europa och under 5 procent i åtta EU/EEA-länder [6].

5. Handhygien är den "viktigaste enskilda åtgärden" för att förebygga överföring av bakterier på sjukhus, enligt Världshälsoorganisationen [19,20]. Kostnaden för att främja handhygien är mindre än 1 procent av kostnaden för att ta hand om patienter med vårdrelaterade infektioner [19].

Figur 2. Uppkomst av karbapenemas-producerande enterobacteriaceae i 38 europeiska länder, med en epidemiologisk skala som visar nivån av nationell spridning, 2015



Förbrukningen av alkoholbaserad handtvätt för handhygien varierar stort mellan sjukhusen i Europa [14]. En korrekt efterhållen handhygien måste fortlöpande kontrolleras och stödjas med utbildning och inspektion.

I rådets rekommendation om återhållsam användning av antimikrobiella medel inom humanmedicin (EU) [21] betonades att kontrollen av antibiotikaresistens bara kan uppnås genom en kombination av åtgärder för att förebygga och kontrollera infektioner, liksom återhållsam användning av antibiotika. En "One Health"-modell är viktig för att säkerställa ett nära samarbete mellan human- och veterinärmedicinen för att minska användningen av sista linjens antibiotika till livsmedelsproducerande djur [22] [23].

Användbara resurser från 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. Stockholm: ECDC; 2014

Fallstudier

1. Aktiv screening för att kontrollera ett stort sjukhusutbrott i Nederländerna [24]

Ett stort utbrott av högresistenta bakterier som under två år kontrollerades otillräckligt på ett sjukhus i Nederländerna utlöste en utbrottsbegränsande strategi inom hela sjukhuset, i vilken ingick:

- fastställning av patientkategorier som riskerade vara bärare av högresistenta bakterier
- aktiv screening av patienter i riskzonen

- förebyggande isolering av patienter i riskzonen när de togs in
- snabb assistans för stöd vid utbrott från det nationella institutet för hälsa och miljö och sjukhusets avdelning för medicinsk mikrobiologi.

Genomförandet av aktiv screening av patienter i riskzonen för högresistenta bakterier på detta sjukhus var avgörande för den lyckade kontrollen av detta utbrott. Dessutom informerades andra vårdinrättningar i regionen, med rådet att screena patienter avseende högresistenta bakterier när de togs in på det sjukhus som drabbades under utbrottsperioden.

2. Åtgärder som vidtogs för att kontrollera ett lokalt utbrott på en sjukhusavdelning i Grekland [25]

På en avdelning i ett grekiskt sjukhus genomfördes en mångfacetterad infektionskontrollerande intervention under tre år för att kontrollera spridningen av högresistenta bakterier.

Detta program bestod av:

- aktiv screening av alla patienter avseende högresistenta bakterier när de togs in på avdelningen
- screening varje vecka av patienter som var negativa när de togs in
- placering av alla patienter som var bärare i enkelrum eller kohortavdelningar
- särskilt utsedd vårdpersonal
- användning av försiktighetsåtgärder för kontakt
- bevakning av efterhållningen av handhygien.

Denna intervention ledde till en betydande minskning av infektioner orsakade av högresistenta bakterier. Arton månader efter att interventionen genomfördes hade prevalensen av patienter som var bärare av dessa bakterier gått ner från 12,3 procent till 0 procent. Den lokala framgången för denna intervention visar att resultat kan uppnås också i ett land med totalt höga resistensnivåer.

3. En strategi för att kontrollera ett landsomfattande utbrott i Israel [26]

I Israel införde hälsovårdsministeriet en mångfacetterad nationell intervention för att begränsa spridningen av högresistenta bakterier på sjukhus runt om i landet.

Denna landsomfattande intervention bestod av tre huvudsakliga delar:

- Obligatorisk rapportering till de offentliga hälsovårdsmyndigheterna gällande alla patienter som var bärare av högresistenta bakterier
- Obligatorisk isolering av sjukhusintagna bärare antingen i enkelrum eller en kohortavdelning
- Inrättandet av en multidisciplinär professionell arbetsgrupp som rapporterar direkt till hälsovårdsministeriet. Denna arbetsgrupp hade lagstadgad rätt att samla in data direkt från sjukhusen och ingripa för att kontrollera utbrott. Inom dessa ramar var alla mikrobiologiska laboratorier nödgade att hålla sig till riktlinjerna för enhetliga normer för upptäckt och rapportering.

På akutsjukhusen i Israel sjönk den månatliga incidensen av infektioner med högresistenta bakterier från 55,5 fall till 11,7 per 100 000 patientdagar inom ett år. Dessutom förhindrade efterlevnaden av denna intervention att nya fall uppstod.

Åtagandet på högsta politiska nivå, liksom de politiska beslutsfattarnas och sjukvårdspersonalens engagemang och samarbete, gjorde denna intervention till en framgång.

Källor

För denna artikel har uppgifter hämtats från följande rapporter, artiklar och facklitteratur:

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. Albigier 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, Riesenberk 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. 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: 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.

ECDC:s policybriefingar är kortfattade dokument som belyser ett visst folkhälsoproblem och erbjuder evidensbaserade idéer om vad som kan göras för att ta itu med problemet i fråga. Dokumenten riktar sig till politiker och beslutsfattare på europeisk, nationell och regional nivå.

Designfilerna publiceras tillsammans med pdf-filen så att dokumentet kan anpassas för användning på nationell nivå, till exempel genom att texten översätts till andra språk.

Föreslagen citering: Europeiskt centrum för förebyggande och kontroll av sjukdomar. Sista linjens antibiotika allt mindre effektiva: alternativ för att hantera detta akuta hot mot patienterna och vårdssystemen Stockholm: ECDC; 2016.

Katalognummer: TQ-06-16-176-SV-N
ISBN: 978-92-9498-010-6
DOI: 10.2900/586942

Omslagsbild: Eric Bridiers, US Mission Geneva. Creative Commons (CC BY 2.0)

© Europeiskt centrum för förebyggande och kontroll av sjukdomar, 2016. Kopiering tillåten med angivande av källan.