



Antibiotici posljednje linije obrane podbacuju: mogućnosti rješavanja ove neposredne prijetnje pacijentima i zdravstvenim sustavima

Sažetak

Pojava i širenje izuzetno otpornih bakterija, pogotovo bakterija otpornih na antibiotike posljednje linije obrane kao što su karbapenem i kolistin, uzrok su ozbiljne zabrinutosti za javno zdravstvo i prijetnja sigurnosti pacijenata i gospodarstvima kako u Europi tako i na globalnoj razini. Ako antibiotici posljednje linije obrane prestanu biti učinkoviti, više ne postoji antibiotik kojim bi se pacijent mogao liječiti, što infekcije takvim bakterijama u djece i odraslih može učiniti smrtonosnima. Otpornost na antibiotike posljednje linije obrane također može ugroziti učinkovitost medicinskih intervencija koje mogu spasiti život kao što su liječenje raka ili presađivanja organa. Stoga je nužno smjesta spriječiti širenje tih izuzetno otpornih bakterija, pogotovo zato što je proces razvijanja novih antibiotika trenutačno u zastoju i vjerojatno je da se to neće promijeniti sljedećih nekoliko godina.

Kod pacijenata koji su zaraženi bakterijama otpornima na antibiotike veća je vjerojatnost pojave komplikacija, dok je vjerojatnost umiranja od zaraze tri puta veća [1]. Procjenjuje se da bi globalna smrtnost do 2050. godine mogla porasti do razine od 10 milijuna smrtnih slučajeva godišnje ako se ne poduzmu nikakve mjere¹ [2]. To predstavlja ozbiljan izazov funkcioniranju zdravstvenih sustava, kao i visoke gospodarske troškove društvu.

Ovim se sažetkom nastoji skrenuti pozornost tvoraca politika na primjere mjera koje se mogu poduzeti na nacionalnoj i lokalnoj razini kako bi se zaustavilo širenje tih izuzetno otpornih bakterija. Također su istaknute studije slučaja u kojima se prikazuje uspješna primjena tih mjera s pozitivnim ishodima.

¹ Procjene oboljevanja i smrtnosti s obzirom na učinak otpornosti temelje se na procjenama svih protumikrobnih sredstava, a ne samo antibiotika.

Problem

Pojava i ubrzano širenje izuzetno otpornih bakterija na globalnoj razini, pogotovo bakterija otpornih na antibiotike posljednje linije obrane, predstavljaju ozbiljnu prijetnju pacijentima, zdravstvenim sustavima i gospodarstvu. Antibiotici poput karbapenema i kolistina smatraju se „posljednjom linijom obrane” jer su to jedini antibiotici koji djeluju prilikom liječenja oboljenja od bakterija koje su otporne na sve druge antibiotike.

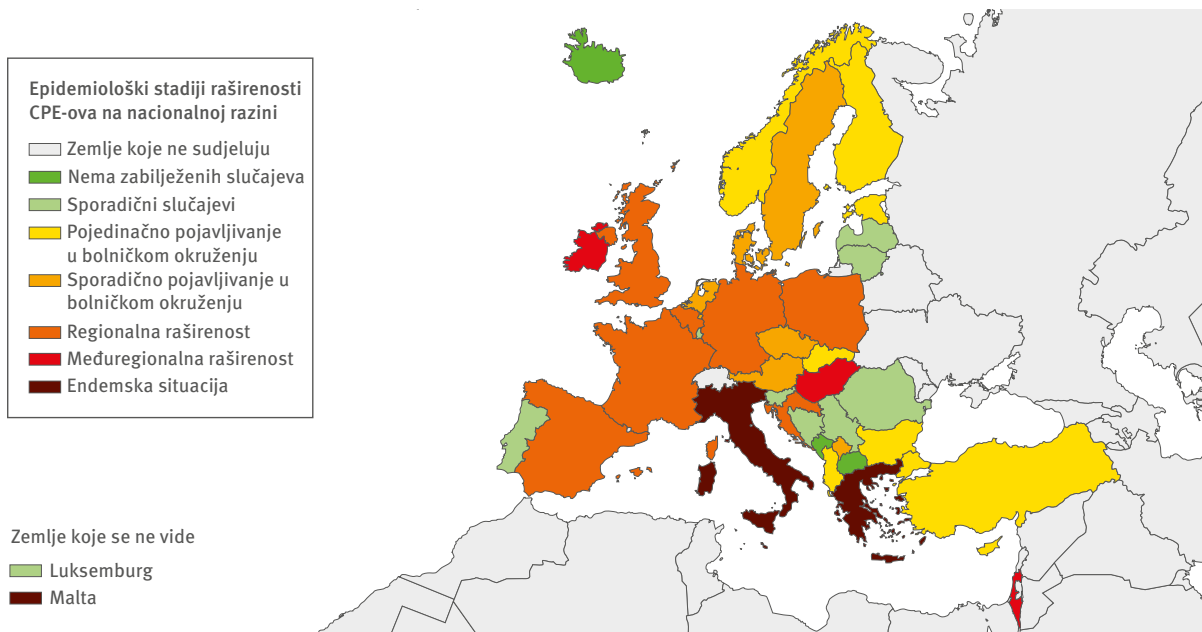
Raširenost tih izuzetno otpornih bakterija u različitim je stadijima u europskim zemljama (slike 1. i 2.), dok je nekoliko država članica EU-a zabilježilo pojavljivanje bakterija otpornih na karbapenem [3, 4]. Kolistin je antibiotik koji se upotrebljava kad karbapenemi prestanu djelovati i njegovo se korištenje u ljudi u Europi gotovo udvostručilo u razdoblju između 2010. i 2014., prvenstveno u zemljama u kojima su zabilježene visoke razine otpornosti na karbapenem [6]. Trenutačno se širi i otpornost na kolistin.

Samo usklađene mjere na svjetskoj razini, što uključuje poboljšano sprečavanje zaraze te poboljšanu kontrolu u bolnicama i ostalim zdravstvenim ustanovama, kao i razboritije korištenje antibiotika, mogu pružiti dugoročno rješenje.

Posljedice nedjelovanja

Negativni ishodi liječenja pacijenata, veće stope oboljevanja i smrtnosti te veći troškovi i dulje trajanje bolničkog liječenja povezuju se sa zarazama uzrokovanim izuzetno otpornim bakterijama. Stoga te bakterije predstavljaju prijetnju sigurnosti pacijenata [5]. Visoke stope smrtnosti, u rasponu

Slika 1.: Pojavnost enterobakterija koje proizvode karbapenemazin² u 38 europskih zemalja (na osnovi epidemiološke ljestvice koja pokazuje stupanj raširenosti na nacionalnoj razini, 2013.)



od 26 do 44 % [6,7], izravno su povezane sa zaraženosti tim izuzetno otpornim bakterijama. Izraelsko je istraživanje pokazalo da je vjerojatnost umiranja kod pacijenata zaraženih tim bakterijama četiri puta veća nego kod pacijenata zaraženih bakterijama koje nisu otporne [8].

Bolnice u Europi i Sjevernoj Americi u prosjeku troše dodatnih 10 000 do 40 000 eura na liječenje pacijenata zaraženih otpornim bakterijama. Zbog povezanih učinaka, odnosno gubitka gospodarske proizvodnje zbog smanjene učinkovitosti radne snage, produljenja bolovanja te smrti, ova bi se brojka mogla udvostručiti [1].

Svake se godine oko 700 000 smrtnih slučajeva³ na globalnoj razini povezuje s otpornim zarazama, što ne uključuje samo uobičajene bakterijske infekcije nego i HIV, tuberkulozu i malariju [9]. Ako se trenutačni trendovi u pogledu zaraza i otpornosti ne promijene, vjeruje se da bi do 2050. stopa smrtnosti u svijetu mogla dosegnuti razinu od 10 milijuna godišnje [2]. To bi također utjecalo na gospodarstvo Europe te bi moglo rezultirati smanjenjem europskog BDP-a za 1 do 4,5 % do 2050. godine [10].

Što se može učiniti?

Potrebna je strategija na više razina kako bi se obuzdalo prodiranje tih izuzetno otpornih bakterija u bolnice i njihovo širenje. To je istaknuto u Preporuci Vijeća Europske unije (EU) o sigurnosti pacijenata, koja uključuje pitanje sprečavanja i kontrole zaraza povezanih sa zdravstvenom njegom [5]. Primjeri mjera za sprečavanje širenja izuzetno otpornih bakterija jesu:

1. Ključno je stvaranje nacionalne višedisciplinarnе radne skupine sačinjene od stručnjaka u tom području uz političku podršku. Ta bi radna skupina razvijala politike, skupljala

² Enterobakterije koje proizvode karbapenemazin izuzetno su otporne bakterije otporne na karbapeneme zato što proizvode enzim – karbapenemazin.

³ Procjene obolijevanja i smrtnosti s obzirom na učinak otpornosti temelje se na procjenama svih antimikrobnih sredstava, a ne samo antibiotika.

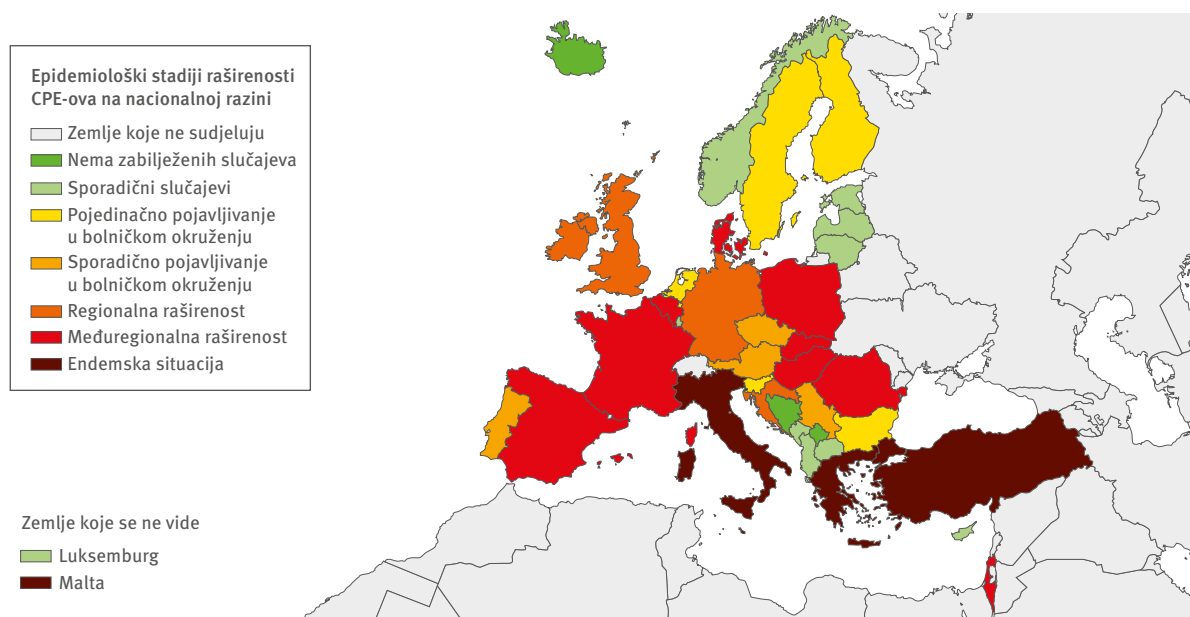
podatke i po potrebi intervenirala na nacionalnoj i bolničkoj razini.

2. Potrebno je osigurati da bolnice imaju prikladan omjer osoblja koje je odgovarajuće osposobljeno za kontroliranje infekcije (ICP-ova) po krevetu. Omjer od 1 ICP-a na 250 kreveta [11] smatra se standardom, a na temelju novijih dokaza potiče se omjer od 1 ICP-a na 100 kreveta [12, 13]. Omjer ICP-ova po krevetu znatno se razlikuje među bolnicama širom Europe [14].

3. Aktivno testiranje rizičnih pacijenata prilikom njihova prijema u bolnicu učinkovita je metoda kojom se može otkriti jesu li pacijenti nosioci izuzetno otpornih bakterija. To je ključno za sprečavanje širenja u bolnicama [15] jer se smjesta nakon otkrivanja da je pacijent nosioc izuzetno otpornih bakterija mogu primijeniti mjere za sprečavanje infekcije [16, 17]. To se može izvesti samo uz pravodobno dobivanje izvješća mikrobiološkog laboratorija o pozitivnim rezultatima mikrobiološke analize. Ova je mjera posebice važna za države članice EU-a jer u njima postoji povećana mobilnost pacijenata sa svrhom primanja zdravstvene njege između pojedinih zemalja [18].

"Aktivno testiranje pacijenata trebalo bi se provoditi kod svih rizičnih pacijenata koji su mogući nosioci izuzetno otpornih bakterija. Kontroliranje antibiotske otpornosti trebalo bi se usmjeriti na provedbu kako kontrole zaraze tako i antibiotskog upravljanja u bolnicama i ustanovama za dugoročnu njegu", dr. med. Andreas Voss, profesor u području kontrole zaraze, Sveučilišni bolnički centar Radboud, Nijmegen, Nizozemska.

Slika 2.: Pojavnost enterobakterija koje proizvode karbapenemazin u 38 europskih zemalja (na osnovi epidemiološke ljestvice koja pokazuje stupanj raširenosti na nacionalnoj razini, 2015.)



4. Izolacija pacijenata koji su nosioci izuzetno otpornih bakterija, poželjno u jednokrevetnim sobama ili odvojenim prostorima kao što su „skupni odjeli”, važna je mjera za ograničavanje širenja ovih bakterija [14, 16]. Medijan postotka bolničkih kreveta smještenih u jednokrevetne sobe u 2012. iznosio je u prosjeku samo 9,9 % u Europi te je iznosio manje od 5 % u osam zemalja EU-a/EGP-a [6].

5. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, higijena ruku „najvažnija je pojedinačna mjera” za sprečavanje prenošenja bakterija u bolnicama [19, 20]. Troškovi promicanja higijene ruku čine manje od 1 % troškova liječenja pacijenata s infekcijama povezanim sa zdravstvenom njegom [19]. Korištenje sapuna za ruke na bazi alkohola za higijenu ruku znatno se razlikuje među bolnicama širom Europe [14]. Pravilna higijena ruku mora se neprestano nadzirati i podupirati kroz edukaciju i reviziju.

U Preporuci Vijeća EU-a o razboritoj upotrebi antimikrobnih agensa u ljudskoj medicini [21] naglašava se da se kontroliranje otpornosti na antibiotike može postići jedino kombinacijom sprečavanja zaraze i kontrolnih mjera te razboritom upotrebom antibiotika. Pristup „jedno zdravlje” važan je kako bi sezajamčila bliska suradnja između ljudske i veterinarske medicine te smanjila upotreba antibiotika zadnje linije obrane kod životinja koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane [22] [23].

Korisni izvori ECDC-a:

Brza procjena rizika: Enterobakterije otporne na karbapenem [4]

Brza procjena rizika: Otpornost na kolistin uz posredovanje plazmida kod enterobakterija [23]

Sustavna revizija učinkovitosti mjera za kontrolu zaraze kako bi se spriječilo prenošenje CPE-ova prilikom prelaženja pacijenata preko granica. Stockholm: ECDC; 2014.

Studije slučaja

1. Aktivno testiranje u svrhu kontrole većeg pojavljivanja otpornih bakterija u bolnici u Nizozemskoj [24]

Veće pojavljivanje izuzetno otporne bakterije koja dvije godine nije bila pod prikladnom kontrolom u jednoj bolnici u Nizozemskoj potaknulo je razvijanje strategije za sprečavanje pojavljivanja otpornih bakterija na razini cijele bolnice koja je uključivala:

- određivanje kategorija rizičnih pacijenata koji su mogući nosioci izuzetno otpornih bakterija
- aktivno testiranje rizičnih pacijenata
- isključivu izolaciju rizičnih pacijenata prilikom prijema
- brzu potporu Nacionalnog instituta za zdravlje i okoliš te Odjela za medicinsku mikrobiologiju bolnice u slučaju pojavljivanja zaraze.

Provedba aktivnog testiranja rizičnih pacijenata na izuzetno otporne bakterije u ovoj bolnici bila je temeljna mjera za uspješno kontroliranje ovog pojavljivanja. Nadalje, ostale zdravstvene ustanove u regiji dobile su obavijest i preporuku da provedu testiranja na izuzetno otporne bakterije nakon primanja pacijenata u bolnicu u razdoblju izbijanja otporne bakterije.

2. Mjere poduzete radi kontrole lokalnog pojavljivanja otpornih bakterija na odjelu bolnice u Grčkoj [25]

Na odjelu jedne bolnice u Grčkoj provedena je višestruka intervencija u cilju kontroliranja zaraze u razdoblju od tri godine radi kontrole širenja izuzetno otpornih bakterija.

Taj se program sastojao od:

- aktivnog testiranja svih pacijenata na te izuzetno otporne bakterije prilikom prijema na odjel
- tjednog testiranja svih pacijenata koji su prilikom prijema imali negativan rezultat testiranja
- smještanja svih pacijenata koji su bili nosioci u jednokrevetne sobe ili na skupne odjele
- osiguravanja namjenskog medicinskog osoblja
- mjera opreza radi sprečavanja kontakta
- nadzora higijene ruku.

Tom je intervencijom znatno smanjen broj zaraza uzrokovanih izuzetno otpornim bakterijama. Udio pacijenata koji su nosioci ovih bakterija pao je s 12,3 na 0 % osamnaest mjeseci nakon intervencije. Uspjeh ove intervencije na lokalnoj razini pokazuje da se rezultati mogu postići čak i u zemlji s ukupno visokim stupnjem otpornosti.

3. Strategija za kontroliranje pojavljivanja otpornih bakterija na nacionalnoj razini u Izraelu [26]

Ministarstvo zdravlja u Izraelu pokrenulo je višestruku intervenciju na nacionalnoj razini kako bi se spriječio širenje izuzetno otpornih bakterija u bolnicama širom zemlje.

Ta nacionalna intervencija sastojala se od tri elementa:

- obvezne prijave svih pacijenata koji su nosioci izuzetno otpornih bakterija tijelima javnog zdravstva
- obvezne izolacije hospitaliziranih nosioca u jednokrevetnim sobama ili na skupnim odjelima
- stvaranja višedisciplinarnе profesionalne radne skupine koja odgovara izravno ministru zdravlja. Ta je radna skupina imala zakonsko pravo prikupljati podatke izravno od bolnica te intervenirati kako bi kontrolirala pojavljivanje otpornih bakterija. Svi su mikrobiološki laboratoriji unutar tog okvira morali slijediti smjernice za ujednačene standarde otkrivanja i izvješćivanja.

Mjesečna pojavnost zaraza izuzetno otpornim bakterijama u bolnicama za akutnu njegu u Izraelu smanjila se s 55,5 na 11,7 slučajeva na 100 000 pacijenata u razdoblju od jedne godine. Nadalje, usklađenost s ovom intervencijom omogućila je sprečavanje novih slučajeva zaraze.

Posvećenost na najvišoj političkoj razini te predanost i suradnja tvorca politika i zdravstvenih djelatnika omogućili su uspjeh ove intervencije.

Izvori

Informacije u ovom dokumentu preuzete su iz sljedeće literature, izvješća i članaka:

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, Chmelitsky 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, 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.

ECDC-ovi sažeci politike kratki su dokumenti u kojima se ističe određeni javnozdravstveni problem te se nude ideje temeljene na dokazima o tome što se može učiniti kako bi se taj problem riješio, a uz nastojanje da se privuče pozornost tvorca politika i subjekata od utjecaja na europskoj, nacionalnoj i regionalnoj razini.

Objavljene su datoteke za izradu zajedno s dokumentom u formatu PDF kako bi se dokument mogao prilagoditi za uporabu na nacionalnoj razini, primjerice prevođenjem teksta na druge jezike.

Predloženi navod: Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti. Antibiotici posljednje linije obrane podbacuju: mogućnosti rješavanja ove neposredne prijetnje pacijentima i zdravstvenim sustavima Stockholm: ECDC; 2016.

Kataloški broj: TQ-06-16-176-HR-N
ISBN: 978-92-9498-008-3
DOI: 10.2900/825684

Slika na naslovnici: Eric Bridiers, Američko veleposlanstvo u Ženevi. Creative Commons (CC BY 2.0)

© Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti, 2016. Umnožavanje je dopušteno uz uvjet da se navede izvor.