



Sidstevalgs-antibiotika svigter: mulighederne for at imødegå denne overhængende trussel mod patienter og sundhedssystemer

Sammenfatning

Højresistente bakterier udgør ved deres fremkomst og udbredelse, navnlig når de er resistente mod sidstevalgs-antibiotika som carbapenemer og colistin, et alvorligt folkesundhedsmæssigt problem, der truer patientsikkerheden og økonomien i Europa og resten af verden. Når sidstevalgs-antibiotika ikke længere virker, vil det sige, at der ikke er nogen antibiotika tilbage, som patienten kan behandles med. Infektionerne kan derfor være dødelige både for børn og voksne. Resistens mod sidstevalgs-antibiotika berører desuden effektiviteten af livsreddende indgreb som kræftbehandling og organtransplantation. Det er derfor bydende nødvendigt, at vi får inddæmmet spredningen af disse højresistente bakterier nu, navnlig i betragtning af, at pipelinen for udvikling af nye antibiotika er tom og formodentlig vil være det i flere år frem.

Når patienter bliver smittet med antibiotikaresistente bakterier, har de øget risiko for komplikationer og op til tre gange større sandsynlighed for at dø af infektionen [1]. Den globale dødelighed anslås at kunne nå op på 10 mio. årligt før 2050, hvis der ikke sættes ind¹ [2]. Dette indebærer alvorlige udfordringer for sundhedssystemernes funktion, og store økonomiske omkostninger for samfundet.

Hensigten med denne briefing er at henlede beslutningstageres opmærksomhed på eksempler på foranstaltninger, der kan træffes nationalt og lokalt for at standse spredningen af sådanne højresistente bakterier. Desuden påpeges case-undersøgelser, som viser, hvordan det er lykkedes at gennemføre sådanne foranstaltninger med positivt resultat.

¹ Den sygdomsforekomst og dødelighed, der anslås at skyldes resistens, bygger på fremskrivninger for alle antimikrobielle stoffer, ikke kun antibiotika.

Problemet

Højresistente bakterier er ved deres hurtige spredning over hele verden en alvorlig trussel mod patienter, sundhedssystemer og økonomien, navnlig ved resistens mod sidstevalgs-antibiotika. Antibiotika som carbapenemer og colistin anses for "sidstevalgs-antibiotika", da de er de eneste, der stadig virker ved behandling af infektioner med bakterier, som er resistente mod alle andre antibiotika.

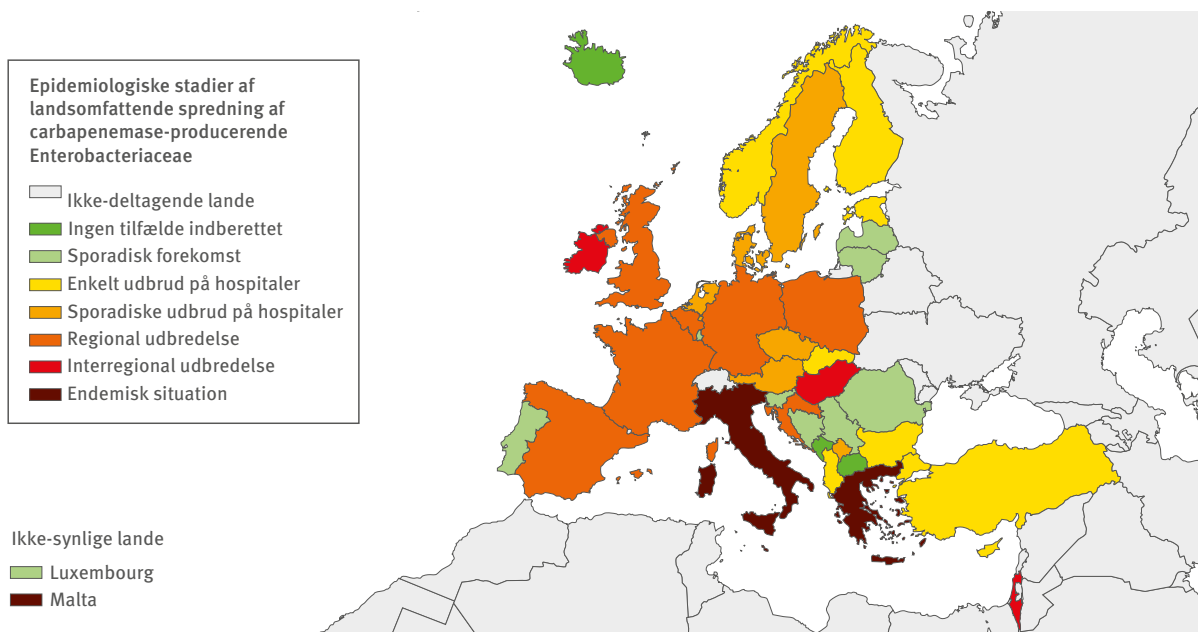
Spredningen af sådanne højresistente bakterier er på et meget forskelligt stadium i de forskellige europæiske lande (figur 1 og 2), og fra flere EU-medlemsstater er der indberettet udbrud af carbapenem-resistente bakterier [3,4]. Når carbapenemer ikke længere virker, er colistin det foretrukne antibiotikum, og forbruget af colistin til mennesker i Europa fordobledes fra 2010-2014, navnlig i lande, der indberetter høj resistens mod carbapenemer. Nu breder også colistin-resistens sig.

På langt sigt kan problemet kun løses gennem samordnede verdensomspændende foranstaltninger, bl.a. bedre forebyggelse og bekæmpelse på hospitaler og andre sundhedscentre, samt mere forsigtig brug af antibiotika.

Konsekvenser af manglende handling

Infektioner med højresistente bakterier er forbundet med dårligt udfald for patienterne, højere sygdomsforekomst og dødelighed, og mere kostbare og langvarige indlæggelser. Sådanne bakterier truer derfor patienternes sikkerhed [5].

Figur 1. Forekomst af carbapenemase-producerende Enterobacteriaceae i 38 europæiske lande på en epidemiologisk skala over omfanget af national spredning, 2013



Hvis man får en infektion med sådanne højresistente bakterier, er dette direkte forbundet med en dødelighed på 26 til 44 % [6,7]. I en undersøgelse fra Israel havde patienter ved infektion med sådanne bakterier fire gange højere risiko for at dø af infektionen end patienter, der var inficeret med ikke-resistente bakterier [8].

For hver patient, der smittes med resistente bakterier, har hospitalerne behandlingsomkostninger på gennemsnitligt 10 000-40 000 EUR i Europa og Nordamerika. De tilknyttede økonomiske tab som følge af mindsket arbejds effektivitet, længerevarende sygdom og dødsfald må antages at fordoble dette tal [1].

På verdensbasis regnes der med, at resistente infektioner medfører 700 000 dødsfald om året, heri indbefattet ikke kun sædvanlige bakterieinfektioner, men også hiv, tuberkulose og malaria [9]. Det er blevet fremført, at hvis de nuværende tendenser på smitte- og resistensområdet ikke vendes, kan den globale dødelighed nå op på 10 mio. om året ved 2050 [2]. I givet fald vil dette også berøre Europas økonomi og føre til et fald i Europas BNP på mellem 1 % og 4,5 % ved 2050.

Hvad kan der gøres?

En flerniveaustrategi er vigtig, hvis indførelse og spredning af sådanne højresistente bakterier på hospitalerne skal begrænses. Dette beskrives i henstillingen fra Rådet for Den Europæiske Union (EU) om patientsikkerhed, herunder forebyggelse og bekæmpelse af infektioner erhvervet i sundhedsvæsenet [5]. Som eksempel på foranstaltninger til at hindre spredning af højresistente bakterier kan nævnes:

1. Oprettelse af en national tværfaglig taskforce bestående af eksperter på området med politisk støtte. Dette

er afgørende. Taskforcen skal udforme politikker, indsamle data og efter behov gribe ind på nationalt plan og på hospitalsplan.

2. Hospitalerne skal i forhold til deres sengepladser have tilstrækkeligt med passende uddannet personale til infektionsbekæmpelse. Normen har været 1 sådan medarbejder pr. 250 sengepladser [11]; nyere dokumentation taler måske for 1 pr. 100 sengepladser [12,13]. Forholdet mellem antal medarbejdere til infektionsbekæmpelse og antallet af sengepladser er vidt forskelligt inden for Europa [14].

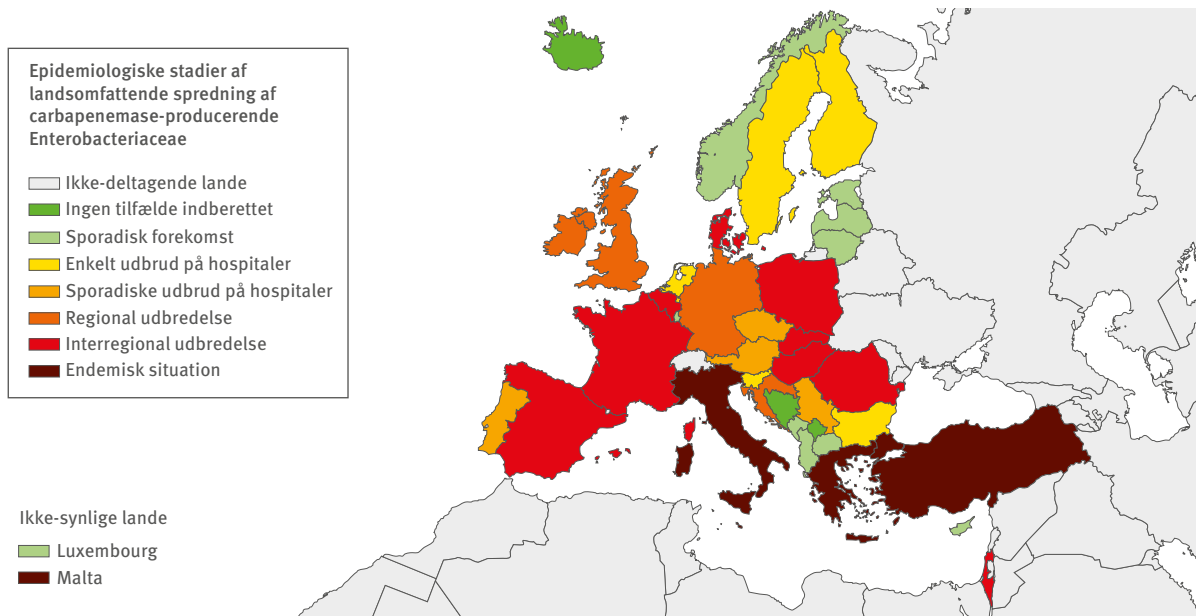
3. Aktiv screening af "udsatte" patienter ved indlæggelsen er effektiv til at fastslå, om patienterne er bærere af højresistente bakterier. Dette er afgørende for at forebygge spredning på hospitalerne [15], for når en patient er konstateret at være bærer af højresistente bakterier, kan der straks iværksættes smitteforebyggende foranstaltninger [16,17]. Dette kan kun gøres i forbindelse med rettidig indberetning af positive resultater fra det mikrobiologiske laboratorium. Denne foranstaltning er særlig relevant for EU's medlemsstater på grund af den øgede flytning af patienter mellem landene med henblik på pleje eller behandling [18].

"Der bør foretages aktiv screening af alle patienter, der har risiko for at være bærere af sådanne højresistente bakterier. Bekæmpelse af antibiotikaresistens bør rettes både mod infektionsbekæmpelse og forvaltning af antibiotika på hospitaler og plejehjem", siger Andreas Voss (MD,PhD) professor i infektionsbekæmpelse, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Nederlandene.

² Carbapenemase-producerende Enterobacteriaceae er højresistente over for carbapenemer på grund af produktionen af enzymet carbapenemase.

³ Den anslåede resistensforårsagede sygdomsforekomst og dødelighed bygger på fremskrivninger for alle antimikrobielle stoffer, ikke kun antibiotika.

Figur 2. Forekomst af carbapenemase-producerende Enterobacteriaceae i 38 europæiske lande på en epidemiologisk skala over omfanget af national spredning, 2015



4. For at inddæmme spredningen af højresistente bakterier er det vigtigt at isolere patienter, der er bærere af højresistente bakterier, allerbedst på enestuer, ellers på særlige kohortestuer [14,16]. I 2012 var der i gennemsnit kun 9,9 % af hospitalssengene i Europa, der var på enestuer, og i otte EU/EØS-lande udgjorde de under 5 % [6].

5. Håndhygiejne er den "vigtigste enkeltforanstaltning" til at forebygge overførsel af bakterier på hospitaler i henhold til Verdenssundhedsorganisationen [19,20]. Omkostningerne til fremme af håndhygiejne er mindre end én procent af omkostningerne til pleje af patienter med sygehusinfektioner [19]. Der er store forskelle i forbruget af alkoholbaseret hånddesinfektion mellem hospitalerne i Europa [14]. Efterkommelse af korrekt hånddesinfektion kræver løbende overvågning og støtte gennem oplæring og registrering.

I Rådets henstilling om forsigtig anvendelse af antimikrobielle stoffer i humanmedicin [21] understreges det, at bekæmpelse af antibiotikaresistens kun kan opnås ved en kombination af infektionsforebyggelse og -bekæmpelse og forsigtig anvendelse af antibiotika. Det er vigtigt at benytte en "One Health"-model, der sikrer tæt samarbejde mellem human- og veterinærmedicinen for at reducere anvendelsen af sidstevalgs-antibiotika til levnedsmiddelproducerende dyr [22] [23].

Nyttige ECDC-ressourcer:

Hurtig risikovurdering: Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae [4]

Hurtig risikovurdering: Plasmid-medieret colistin-resistens hos Enterobacteriaceae [23]

Systematisk gennemgang af effektiviteten af infektionsbekæmpende foranstaltninger til forhindring af overførsel

af carbapenemase-producerende Enterobacteriaceae ved grænseoverskridende flytning af patienter. Stockholm: ECDC, 2014.

Case-undersøgelser

1. Aktiv screening til bekæmpelse af et stort hospitalsudbrud i Nederlandene [24]

På et hospital i Nederlandene forekom der et stort udbrud af højresistente bakterier, som i to år ikke blev bekæmpet tilstrækkeligt. Dette udløste en hospitalsdækkende strategi til inddæmning af udbruddet, bestående i:

- fastlæggelse af de patientkategorier, der var udsat for at være bærere af højresistente bakterier
- aktiv screening af udsatte patienter
- forebyggende isolering af udsatte patienter ved indlæggelse
- ved udbrud øjeblikkelig assistance fra National Institute of Public Health and the Environment og fra hospitalets afdeling for medicinsk mikrobiologi.

Hospitalets indførelse af aktiv screening af udsatte patienter for højresistente bakterier var en hjørnesten i den vellykkede bekæmpelse af dette udbrud. Desuden blev andre sundhedscentre i regionen underrettet og anbefalet at screene for højresistente bakterier hos patienter, der havde været indlagt på hospitalet under udbruddet.

2. Foranstaltninger til bekæmpelse af et lokalt udbrud på en hospitalet i Grækenland [25]

På en hospitalet i Grækenland blev der i en treårig periode foretaget en mangesidet indsats til at bekæmpe spredning af højresistente bakterier.

Programmet bestod af:

- aktiv screening af alle patienter for højresistente bakterier ved indlæggelse på afdelingen
- ugentlig screening af alle patienter, der var negative ved indlæggelsen
- anbringelse af alle patienter, der var bærere, på enestuer eller kohortestuer
- særligt dedikeret plejepersonale
- brug af forsigtighedsforanstaltninger vedrørende kontakt
- overvågning af efterlevelsen af håndhygiejne

Denne indsats førte til et væsentligt fald i infektioner forårsaget af højresistente bakterier. 18 måneder efter gennemførelsen af indsatsen var forekomsten af patienter, der var bærere af de pågældende bakterier, faldet fra 12,3 % til 0 %. Denne vellykkede indsats på lokalt plan viser, at der kan opnås resultater, selv i et land med et overordnet højt niveau af resistens.

3. En strategi til bekæmpelse af et landsdækkende udbrud i Israel [26]

I Israel iværksatte sundhedsministeriet en mangesidet landsdækkende indsats til bekæmpelse af spredningen af højresistente bakterier, der forekom i hele landet.

Denne landsdækkende indsats bestod af tre hovedkomponenter:

- obligatorisk indberetning til sundhedsmyndighederne af alle patienter, der var bærere af højresistente bakterier
- obligatorisk isolering af indlagte bærere enten på enkeltstuer eller kohortestuer
- oprettelse af en tværfaglig taskforce, der rapporterede til direkte til sundhedsministeriet Taskforcen havde beføjelse til at indsamle data direkte på hospitalerne og gribe ind for at bekæmpe udbrud. Inden for disse rammer skulle alle mikrobiologiske laboratorier efterleve retningslinjerne for ensartede normer for detektion og indberetning.

På israelske hospitaler med akutafdeling faldt den månedlige forekomst af infektioner med højresistente bakterier fra 55,5 til 11,7 tilfælde pr. 100.000 patientdage i løbet af et år. Desuden forhindrede indsatsen, at der opstod nye tilfælde.

Engagementet på højeste politiske niveau og det dedikerede samarbejde mellem politiske beslutningstagere og sundhedspersoner gjorde denne indsats vellykket.

Kilder

Denne briefing trækker på følgende rapporter, artikler og litteratur:

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, Riesenbergs 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.

Briefinger fra ECDC er sammendrag, der har fokus på et bestemt offentligt sundhedsproblem, og som giver evidensbaserede forslag til, hvad man kan gøre for at tackle det; de henvender sig til politikere og meningsdannere på europæisk, nationalt og regionalt niveau.

Sammen med pdf-dokumentet offentliggøres InDesign-filerne, så dokumentet kan tilpasses nationalt brug, f.eks. ved oversættelse af teksten til andre sprog.

Foreslået citat: Det Europæiske Center for Forebyggelse af og Kontrol med Sygdomme. Sidstevalgs-antibiotika svigter: mulighederne for at imødegå denne overhængende trussel mod patienter og sundhedssystemer. Stockholm: ECDC; 2016.

Katalognummer: TQ-06-16-176-DA-N
ISBN: 978-92-9498-015-1
DOI: 10.2900/0038

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

© Det Europæiske Center for Forebyggelse af og Kontrol med Sygdomme, 2016. Gengivelse er tilladt med kildeangivelse.