

Povzetek dejstev za strokovnjake

Bolnišnične okužbe in odpornost na protimikrobna zdravila sta dva posebna zdravstvena problema, navedena v Prilogi 1 k Odločbi Komisije 2000/96/ES z dne 22. decembra 1999 o nalezljivih boleznih, ki jih bo v skladu z Odločbo št. 2119/98/ES Evropskega parlamenta in Sveta postopoma obravnavala mreža Skupnosti.

Bolnišnične okužbe so okužbe, pridobljene v bolnišnicah. Ta izraz ne vključuje le okužb, pridobljenih v bolnišnicah, temveč tudi okužbe, pridobljene na drugih mestih, kjer se izvaja zdravstvena oskrba, npr. v ustanovah dolgotrajne oskrbe, domovih za bolniško nego, pri domači negi itd.

Mikroorganizmi – imenovani tudi mikrobi – vključujejo bakterije, viruse, glive in zajedavce.

Protimikrobna zdravila so zdravila, ki ubijajo žive mikroorganizme oz. zaustavljajo njihovo rast in vključujejo med drugim:

- protibakterijska zdravila (pogosto imenovana antibiotiki, ki učinkujejo proti bakterijskim okužbam),
- protimikobakterijska zdravila (tj. protibakterijska zdravila, ki učinkujejo predvsem proti tuberkulozi in drugim mikobakterijskim okužbam),
- protivirusna zdravila (ki učinkujejo proti virusnim okužbam, npr. gripi, virusu HIV, herpesu),
- protiglivična zdravila (ki učinkujejo proti glivičnim okužbam),
- zdravila proti zajedavcem (ki učinkujejo proti malariji in drugim okužbam, ki jih povzročajo zajedavci).

Odpornost na protimikrobna zdravila, tj. odpornost na enega ali več protimikrobnih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje ali profilakso, ni bolezen, temveč značilnost, ki jo je načeloma mogoče pripisati vsakemu mikroorganizmu, ki povzroča prenosljive bolezni, navedene v odločbi Komisije 2000/96/ES, ter bolnišnične bolezni.

Mikroorganizmi, odporni na protimikrobna zdravila, vključno s sevi, ki so odporni na več zdravil, pogosto povzročajo bolnišnične okužbe, poleg tega pa tudi okužbe pri bolnikih zunaj bolnišnic; nahajajo se v normalni bakterijski flori zdravih posameznikov, hišnih ljubljencev in v okolju. Povzročajo tudi okužbe ter jih je mogoče osamiti iz živali za proizvodnjo živil oz. včasih iz hrane.

Nasprotno mnoge bolnišnične okužbe povzročajo mikroorganizmi, ki niso odporni na protimikrobna zdravila. Pojma se sicer močno razlikujeta, vendar se zaradi skupnih razvojnih in strokovnih značilnosti pogosto obravnavata skupaj.

Odpornost na protimikrobna zdravila

Odpornost na protimikrobna zdravila je sposobnost mikroorganizma (npr. bakterije, virusa ali zajedavca, npr. povzročitelja malarije), da je odporen na učinke protimikrobnega zdravila.

- Gre za prilagoditev mikroorganizma na njegovo okolje.
- Uporaba protimikrobnih zdravil mikroorganizme prisili, da se prilagodijo, ali pa jih uniči.
- Mikroorganizmi, ki kolonizirajo in včasih okužijo ljudi in živali, so tisti, ki postanejo odporni na protimikrobna zdravila, ne pa ljudje ali živali. Ljudje in živali ne postanejo odporni na protimikrobna zdravila, temveč bakterije in drugi mikroorganizmi.
- Odpornost na protimikrobna zdravila zmanjša ali izniči učinkovitost protimikrobne učinkovine pri zdravljenju ali preprečevanju okužbe s tem mikroorganizmom.

Pri bakterijah pomeni odpornost na antibiotike sposobnost bakterij, da so odporne na delovanje antibiotikov.

- Bakterije postanejo odporne na antibiotike, ko posamezni antibiotiki izgubijo sposobnost, da jih ubijejo ali zaustavijo njihovo rast.
- Nekatere bakterije so naravno odporne na nekatere antibiotike (notranja ali prirojena odpornost).
- Bolj zaskrbljujoča težava nastane, ko nekatere bakterije, ki so v normalnih okoliščinah občutljive na antibiotike, postanejo odporne zaradi prilagajanja na podlagi genetskih sprememb (pridobljena odpornost).
- Poleg tega se lahko v človeškem telesu geni, ki kodirajo odpornost na antibiotike pri določeni vrsti bakterij, enostavno širijo na druge vrste bakterij z izmenjavo genskega materiala.
- V nenehnem boju za „ekološki prostor“ se v naravnem izboru ohranijo vse odporne bakterije, medtem ko antibiotik ubije tiste bakterije v njihovih okolici, ki so še vedno občutljive.
- Vse bakterije, ki so odporne na antibiotike, preživijo tudi ob prisotnosti antibiotikov in se še naprej širijo, kar podaljša trajanje bolezni ali povzroči celo smrt.
- Okužbe, ki jih povzročajo bakterije, odporne na antibiotike, utegnejo zahtevati več pozornosti ter zdravljenje z drugačnimi in dražjimi antibiotiki, ki utegnejo imeti resnejše neželene učinke. Pri zdravljenju bakterij, odpornih na antibiotike, utegne biti potrebno intravensko dajanje antibiotikov v bolnišnici namesto dajanja antibiotikov za peroralno uporabo, ki bi jih bolniki lahko jemali doma.
- Ko se bakterije, odporne na antibiotike, ustalijo v človeškem telesu, se lahko širijo na drugo osebo, pri čemer visoka poraba antibiotikov v dani populaciji (v bolnišnicah ali skupnosti) močno spodbuja takšno širjenje.

Odpornost na več zdravil pomeni, da je mikroorganizem odporen na več protimikrobnih zdravil.

- To vprašanje odpornosti na več zdravil je skupno vsem mikroorganizmom, vključno z bakterijami, ki povzročajo bolnišnične okužbe, mikroorganizmi, ki

povzročajo bolezni, ki se prenašajo s hrano in vodo, tuberkulozo, ter mikroorganizmi, ki širijo spolno prenosljive bolezni, npr. gonorejo in HIV.

- Izziv pri mikroorganizmih, odpornih na več zdravil, je, da je na voljo le omejeno število preostalih možnosti (če sploh) za zdravljenje bolnikov, okuženih s temi mikroorganizmi.

Med pogoste bakterije, ki so odporne na več zdravil, sodijo:

- na meticilin odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- na vankomicin odporni *Enterococci* (VRE)
- *Enterobacteriaceae*, ki izločajo beta laktamaze razširjenega spektra (ESBL) (med pogoste *Enterobacteriaceae* sodita *Escherichia coli* in *Klebsiella pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*, odporne na več zdravil
- *Clostridium difficile*

Dva glavna dejavnika, ki prispevata k nastanku odpornosti na protimikrobna zdravila, sta:

- uporaba protimikrobnih učinkovin, ki povzročata ekološki pritisk na mikroorganizme ter prispeva k nastanku in ohranitvi na protimikrobna zdravila odpornih mikroorganizmov med populacijami;
- širjenje in navzkrižno prenašanje na protimikrobna zdravila odpornih mikroorganizmov med ljudmi, živalmi ter med ljudmi in živalmi ter okoljem.

Dve glavni področji obvladovanja, nadzora in preprečevanja odpornosti na protimikrobna zdravila sta zato:

- preudarna uporaba protimikrobnih učinkovin (tj. le po potrebi, v pravilnem odmerku, v pravilnih intervalih odmerkov ter ob upoštevanju predpisanega trajanja zdravljenja);
- higienski previdnostni ukrepi za nadzor navzkrižnega prenašanja na protimikrobna zdravila odpornih mikroorganizmov (nadzor okužb), vključno s higieno rok, presejanjem, osamitvijo itd.

Del bremena odpornosti na protimikrobna zdravila v EU je mogoče pripisati protimikrobnim učinkovinam, ki se uporabljajo pri živalih za proizvodnjo živil.

- Antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje in preprečevanje okužb pri živalih, sodijo v iste kemijske skupine kot antibiotiki, ki se uporabljajo pri ljudeh, zato so lahko v živalih prisotne bakterije, odporne na antibiotike, ki se uporabljajo tudi za zdravljenje okužb pri ljudeh;
- Nekatere bakterije, npr. *Salmonella* in *Campylobacter*, se širijo z uživanjem okužene hrane in lahko povzročajo drisko;
- Zaradi izpostavljenosti antibiotikom sta lahko v živalih prisotni na protimikrobna zdravila odporni bakteriji *Salmonella* in *Campylobacter*, ki se preneseta z živali na ljudi s hrano;
- Na protimikrobna zdravila odporne bakterije se lahko prenesejo na ljudi tudi ob neposrednem stiku z živalmi, tako kot se prenašajo nekateri sevi MRSA, ki so včasih osamljeni iz živine, zlasti prašičev.

Vendar pa je glavni razlog za odpornost na protimikrobna zdravila pri mikroorganizmih pri ljudeh uporaba protimikrobnih zdravil v humani medicini, **zunaj** bolnišnic ter v bolnišnicah in drugih zdravstvenih ustanovah.

Na ravni posameznika/bolnika:

- Jemanje antibiotikov vedno spremeni normalno bakterijsko floro pri ljudeh, kar pogosto povzroči neželene učinke, npr. drisko, in pojav in/ali selekcijo bakterij, odpornih na antibiotike;
- Te odporne bakterije se lahko ohranijo do šest mesecev in včasih tudi dlje, ne da bi povzročile okužbo;
- Bolniki, ki so kolonizirani z odpornimi bakterijami oz. pri katerih so prisotne odporne bakterije, so na splošno izpostavljeni večjemu tveganju, da se bodo okužili s temi odpornimi bakterijami kot z občutljivimi različicami teh istih bakterij;
- Antibiotikov se ne sme uporabljati, kadar niso potrebni, npr. za zdravljenje virusnih okužb, kot je običajen prehlad ali gripa;
- Kadar so antibiotiki potrebni (o tem odloči zdravnik, ki izda recept), jih je treba uporabljati ustrezno, tj. v pravilnem odmerku, v pravih intervalih ter ob upoštevanju predpisanega trajanja zdravljenja, da se optimira učinkovitost zdravljenja okužbe in čim bolj zmanjša nastanek odpornosti;
- Tudi pri ustrezni uporabi antibiotikov se lahko včasih pojavi odpornost na antibiotike kot naraven odziv bakterij v procesu prilagajanja. Kadar se pojavijo in nastanejo na antibiotike odporne bakterije, so previdnostni ukrepi za nadzor okužb bistvenega pomena za preprečevanje širjenja okužbe z nosilcev okuženih bolnikov na druge bolnike ali osebe.

Na ravni prebivalstva:

- Obstajajo precejšnje razlike v deležih odpornih bakterij med državami EU, in sicer je te razlike (pogosto gre za zmanjševanje deleža od severa proti jugu) mogoče opaziti pri večini bakterij, odpornih na protimikrobna zdravila, ki so bile preučevane v okviru evropskega sistema za spremljanje odpornosti na protimikrobna zdravila (EARSS);
- Obstajajo tudi precejšnje razlike v uporabi antibiotikov med državami članicami EU, kot je razvidno iz podatkov Evropskega programa za spremljanje porabe *protimikrobnih* zdravil.(ESAC);
- Glede na število prebivalstva potrošijo države članice, tj. Grčija in Ciper, ki uporabijo največ antibiotikov za ambulantno zdravljenje približno trikrat več antibiotikov na prebivalca letno kot države članice, ki uporabijo najmanj antibiotikov, tj. Nizozemska;
- Stopnje potrošnje antibiotikov so dosledno odvisne od stopnenj odpornosti na antibiotike, tj. čim bolj se antibiotiki uporabljajo v populaciji, tem večja je odpornost bakterij, ki povzročajo okužbe v tej populaciji, na antibiotike.

V skladu z direktivo 2001/83/ES in nacionalnimi zakonodajami v državah članicah se smejo protimikrobna zdravila, ki se uporabljajo sistemsko (tj. ne lokalno), izdajati le v lekarnah na podlagi recepta, ki ga običajno predpiše zdravnik. Kljub temu se v mnogo državah članicah protimikrobna zdravila še vedno izdajajo v lekarnah brez recepta.

Od oktobra 2008 lahko bolniki v Združenem kraljestvu, ki so asimptomatični, vendar je bila pri njih diagnosticirana genitalna okužba s klamidijo, v lekarnah (brez recepta) dobijo enkratni odmerek antibiotika azitromicina, ki predstavlja celotno zdravljenje. To je edini primer, ko je sistemske antibiotike mogoče izdajati brez recepta.

V nekaterih državah je opazno zmanjšanje uporabe antibiotikov pri ambulantnem zdravljenju kot tudi zmanjšanje odpornosti bakterij, ki pogosto povzročajo okužbe pri ambulantnih bolnikih, na antibiotike.

- Iz šestih držav članic (tj. iz Francije, Belgije, Slovaške, Češke republike, Slovenije in s Švedskega) so nedavno poročali o zmanjšanju uporabe antibiotikov pri ambulantnih bolnikih;
- V Franciji in Belgiji je to zmanjšanje mogoče pripisati nacionalnim ukrepom, vključno z letno vsedržavno javno kampanjo o preudarni uporabi antibiotikov;
- Iz letnega poročila EARSS za leto 2007 ter nacionalnih podatkov je razviden trend zmanjševanja odpornosti *Streptococcus pneumoniae*, bakterije, ki pogosto povzroča okužbe pri ambulantnih bolnikih, zlasti pri otrocih;
- Te pozitivne izkušnje nekaterih držav članic EU predstavljajo ozadje evropskega dneva ozaveščanja o antibiotikih, kampanje, katere namen je zmanjšati uporabo antibiotikov v primerih, kadar ti niso nujno potrebni, npr. pri virusnih okužbah, kot sta prehlad in gripa.

V nekaterih državah je zmanjševanje odpornosti opaziti tudi pri enem mikroorganizmu, ki povzroča bolnišnične okužbe, namreč pri MRSA.

- Iz letnega poročila EARSS za leto 2007 je razvidno, da iz sedmih držav članic zdaj poročajo o bistvenem zmanjšanju deleža MRSA seva *Staphylococcus aureus* pri okužbah krvnega obtoka.
- To je najverjetneje rezultat povečanih prizadevanj za nadzor okužb, higiene rok in strategije rabe antibiotikov v bolnišnicah v teh državah, kot so pokazali nacionalni podatki npr. za Slovenijo, Francijo in Združeno kraljestvo.

Kljub tem spodbudnim izkušnjam je odpornost na protimikrobna zdravila še vedno visoka oz. narašča v večini držav članic, zlasti pri pogostih bakterijah, kot so *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* in *Pseudomonas aeruginosa*.

Poleg tega se v EU trenutno pojavljajo tudi primeri okužb z bakterijami, ki so v celoti ali skoraj v celoti odporne na antibiotike. Takšne bakterije so *Enterobacteriaceae*, ki izločajo karbapenemazo (KPC) (pogosto *Klebsiella pneumoniae*), in bakterije *Acinetobacter*, odporne na več zdravil. V primeru okužb s takšnimi bakterijami ustrezno zdravljenje z antibiotiki ni na voljo, zato se pri zdravljenju bolnikov pogosto uporabljajo stari in strupeni antibiotiki, kot je kolistin.

Ta novi trend je zaskrbljujoč, saj se trenutno raziskuje in razvija le malo spojin, ki bi utegnile učinkovati proti tem bakterijam in bi jih bilo mogoče dati v promet v naslednjih 5 do 10 letih.

Sodobno zdravstvo je odvisno od razpoložljivosti učinkovitih antibiotikov v primeru zapletov zaradi okužb ali za profilakso okužb. Brez učinkovitih antibiotikov intenzivna nega, presaditev organov, kemoterapija pri zdravljenju rakavih obolenj in nega

nedonošenčkov ne bi bile mogoče, prav tako ne običajni operativni posegi, kot je zamenjava kolka ali kolena.

Ker se na protimikrobna zdravila odporni mikroorganizmi ne odzovejo na zdravljenje, lahko okužbe s temi mikroorganizmi predstavljajo večje tveganje smrti ter podaljšanja trajanja bolezni in bivanja v bolnišnici. Skupna stopnja odpornosti na protimikrobna zdravila pri vseh prenosljivih boleznih, ki jih navaja odločba Komisije 2000/96/ES, (vključno z bolnišničnimi okužbami), trenutno ni znana. Po predhodnih ocenah predstavlja delež smrti, ki ga je mogoče neposredno pripisati bolnišničnim okužbam z najpogostejšimi glavnimi bakterijami, odpornimi na več zdravil, 1/3 do 1/2 vseh smrti zaradi bolnišničnih okužb nasploh (glejte spodaj) (ECDC, predhodni podatki).

Odpornost na protimikrobna zdravila je težava globalne razsežnosti.

- Medtem ko v državah v razvoju ljudje umirajo zaradi pomanjkanja ustreznega zdravljenja s protimikrobnimi zdravili, je odpornost na protimikrobna zdravila zaradi neustrezne uporabe razlog za zaskrbljenost na vseh celinah;
- Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je izdala globalno strategijo in smernice za pomoč državam pri vzpostavljanju sistemov za spremljanje odpornosti na protimikrobna zdravila in pri ustreznem ukrepanju, npr. pri zagotavljanju, da je antibiotike mogoče dobiti le na zdravniški recept.

Popotniki, ki potrebujejo bolnišnično oskrbo med obiskom države z visoko odpornostjo na protimikrobna zdravila, znotraj ali zunaj EU, in ki so nato napoteni v domovino, so lahko ob vrnitvi kolonizirani ali celo okuženi z bakterijo, odporno na več zdravil. Tudi osebe, ki potujejo v državo z visoko odpornostjo na protimikrobna zdravila, vendar niso imele stika z zdravstveno oskrbo, so lahko ob vrnitvi kolonizirane z bakterijo, odporno na več zdravil.