



T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türkiye İlaç ve  
Tıbbi Cihaz Kurumu



Cilt: 4 Sayı: 11  
Kasım 2017

# Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni



Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi

**Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni, doktorlara ve diğer sağlık hizmet sunucularına ilaçlar ve tedavi stratejileri hakkında kapsamlı, karşılaştırmalı, güncel, güvenilir ve tarafsız bilgi sağlayarak ülkemizde ilaçların akılcı kullanımının yaygınlaştırılmasına katkı sunmayı amaçlamaktadır.**

[www.akilciilac.gov.tr](http://www.akilciilac.gov.tr)

<p><b>EDİTÖR</b> <b>Uzm. Ecz. Elif SARIGÖL ÇALAMAK</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p>	<p><b>YAYIN KURULU</b></p> <p><b>Dr. Hakkı GÜRSÖZ</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kurum Başkanı</p> <p><b>Doç. Dr. İsmail Mert VURAL</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kurum Başkan Yardımcısı</p> <p><b>Ecz. Mesil AKSOY</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi Başkanı</p>
<p><b>ÇEVİREN</b> <b>Ecz. Emre Umut GÜRPINAR</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p>	<p><b>Dr. Dyt. Pınar GÖBEL</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p> <p><b>Uzm. Dr. Fatma İŞLİ</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p> <p><b>Uzm. Dr. Ali Boray BAŞCI</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p>

**İLETİŞİM ADRESİ:** Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Söğütözü Mahallesi 2176. Sok. No:5 PK 06520Çankaya/ANKARA  
**Tel:**+90 (312) 218 30 00 **F:**+90 (0312) 218 34 60  
Soru ve önerilerinizi [akilci.ilac@titck.gov.tr](mailto:akilci.ilac@titck.gov.tr) e-posta adresine gönderebilirsiniz.

## **İÇİNDEKİLER**

**Editörün Ön Sözü .....3**

### **ECDC Politikaları Özeti**

Son Tercih Antibiyotikler İşe Yaramıyor:

Hastalar ve Sağlık Sistemleri İçin Bu Acil Tehdide Cevap Verebilecek Seçenekler.....4

## **EDİTÖRÜN ÖN SÖZÜ**

Antimikrobiyal direnç günümüzdeki en büyük sağlık sorunlarından birisidir. Bu konuda farkındalık oluşturmak amacıyla Avrupa Hastalıkları Önleme Merkezi (ECDC) tarafından 18 Kasım günü “Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü” olarak ilan edilmiştir. ECDC’ye desteğini göstermek ve konunun önemini daha da vurgulamak için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 18 Kasım’ı içerisine alan haftayı “Dünya Antibiyotik Farkındalık Haftası” olarak ilan etmiştir. Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni’nin Kasım 2017 sayısında, Sağlık Bakanlığı olarak işbirliği içerisinde çalıştığımız ve politikalarını yakından takip ettiğimiz ECDC tarafından yayımlanan “ECDC Political Briefing” adlı çalışmanın çevirisi bilgilerinize sunulmuştur.

## Son tercih antibiyotikler işe yaramıyor: hastalar ve sağlık sistemleri için bu acil tehdide cevap verebilecek seçenekler

### Özet

Son derece dirençli bakterilerin, özellikle karbapenem ve kolistin gibi "son tercih" antibiyotiklere dirençli olanların ortaya çıkması ve yayılması, halk sağlığı açısından büyük bir endişe uyandırmakta, Avrupa ve dünyadaki hasta güvenliği ve ekonomileri için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Son tercih antibiyotiklerin artık etkili olmaması, dirençli bakteri ile enfekte bir hastayı tedavi etmek için antibiyotik kalmadığı, yani çocuklarda ve yetişkinlerde böyle enfeksiyonların ölümcül olacağı anlamına gelir. Son tercih antibiyotiklere direnç, kanser tedavisi ve organ transplantasyonu gibi hayat kurtaran tıbbi müdahalelerin etkinliğini de tehlikeye atmaktadır. Özellikle, yeni antibiyotiklerin günümüzde geliştirilmemesi ve büyük olasılıkla yakın gelecekte de geliştirilemeyecek olması nedenleri ile bu çok dirençli bakterilerin yayılmasının önlenmesi büyük önem arz etmektedir.

Antibiyotiklere dirençli bakterilerle enfekte olan hastalarda komplikasyon gelişme olasılığı daha yüksektir ve enfeksiyon nedeniyle ölme olasılığı üç kat daha fazladır [1]. Hiçbir müdahale yapılmadığı takdirde küresel ölüm yükünün 2050'ye kadar her yıl 10 milyona ulaşabileceği tahmin edilmektedir [2]. Bu, sağlık sistemlerinin işleyişi için ciddi zorluklar oluşturmaktadır ve toplum için yüksek ekonomik maliyetleri getirmektedir.

Bu özet, politika yapımcıların ve sağlık çalışanlarının, bu yüksek dirençli bakterilerin yayılmasını durdurmak için ulusal ve yerel düzeyde alınabilecek önlemlerin örneklerine dikkatini çekmeyi amaçlamaktadır. Bu tür önlemlerin başarıyla uygulandığını gösteren vaka çalışmaları da olumlu sonuçlar ile vurgulanacaktır.

### Sorun

Özellikle son tercih antibiyotiklere dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve yayılması hastaların sağlıklarına, sağlık sistemlerine ve ekonomiye yönelik büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Karbapenemler ve kolistin gibi antibiyotikler 'son tercih' antibiyotikler olarak kabul edilirler, çünkü onlar diğer tüm antibiyotiklere karşı dirençli bakterilere bağlı enfeksiyonları tedavi ederken işe yarayan tek antibiyotiklerdir.

Bu yüksek dirençli bakterilerin yayılımı Avrupa ülkelerinde çok farklı aşamalarda (Şekil 1 ve 2). Birkaç Avrupa Birliği Üyesi Devlette karbapeneme dirençli bakteri salgınları bildirilmiştir [3,4]. Kolistin, karbapenemler işe yaramadığında kullanılan bir antibiyotiktir. Kolistin insanlarda tüketimi, Avrupa'da 2010 ve 2014 yılları arasında hemen hemen ikiye katlanmıştır. Bu durum özellikle yüksek karbapenem direncinin yer aldığı ülkelerde meydana gelmiştir [6]. Artık kolistine karşı direnç de giderek yayılmaktadır.

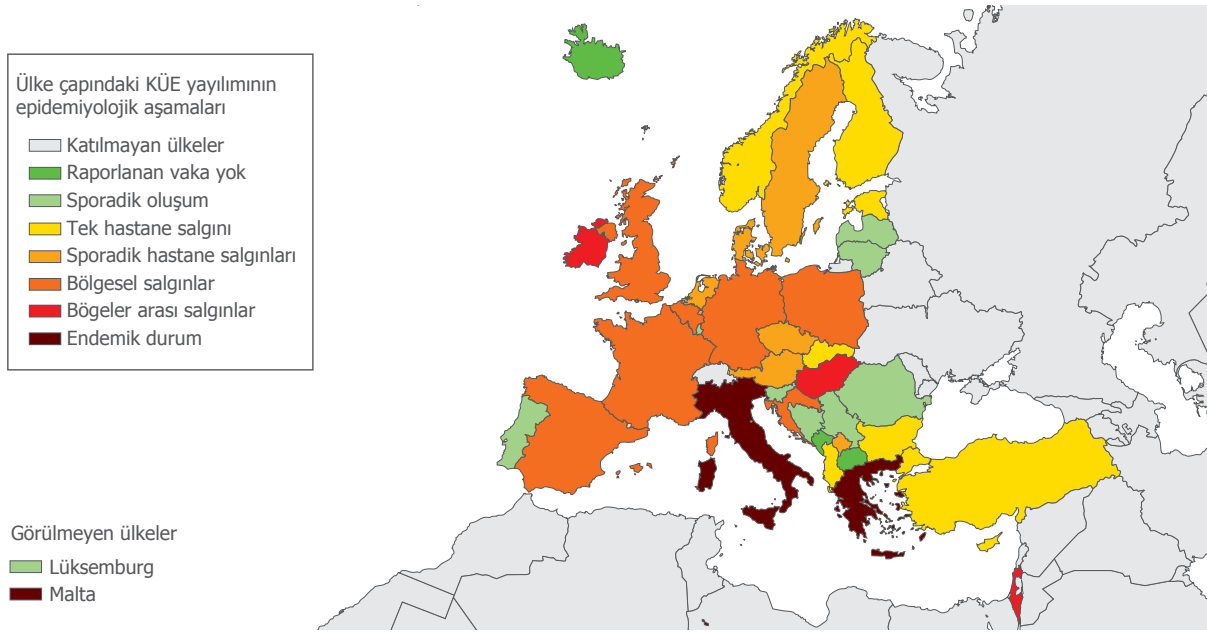
Hastanelerde ve diğer sağlık merkezlerinde enfeksiyonun önlenmesi, enfeksiyon kontrolünün iyileştirilmesi ve antibiyotiklerin daha dikkatli kullanılması gibi yalnızca dünya çapında alınacak önlemler uzun vadeli bir çözüm sunabilir.

### Müdahale Edilmezse Olacaklar

Düşük hasta yanıtı, yüksek morbidite ve mortalite, yüksek masraflar ve hastanede kalma süresinin uzaması, dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu nedenle dirençli bakteriler, hastaların güvenliğini tehdit etmektedir [5]. % 26 ile % 44 arasında değişen yüksek mortalite oranları [6,7], dirençli bir enfeksiyona yakalanma ile doğrudan ilişkilidir.

<sup>1</sup> Direncin etkisinin morbidite ve mortalite tahminleri, sadece antibiyotiklere değil, tüm antimikrobiyal ajanların projeksiyonlarına dayanmaktadır.

**Şekil 1. Ulusal yaygınlığın düzeyini belirten bir epidemiyolojik ölçek kullanılarak 38 Avrupa ülkesinde karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*<sup>2</sup>'nin (KÜE) görülme sıklığı, 2013**



İsrail'de yapılan bir araştırmaya göre, enfeksiyon nedeniyle ölme olasılığının bu bakterilerle enfekte olan hastaların, aynı bakterilerle enfekte olup direnç göstermeyen hastalardan dört kat fazla olduğunu gösterilmiştir [8].

Avrupa ve Kuzey Amerika'da dirençli bakteri bulaşmış her bir hastayı tedavi etmek için hastaneler ortalama 10.000 ila 40.000 ABD doları tutarında bir harcama yapmaktadır. İş verimliliğinin azalması, hastalık süresinin uzaması ve ölüm nedeniyle kaybedilen ekonomik çıktının ilişkili etkisi ile bu değer iki katına çıkması muhtemeldir [1].

Dünyada, her yıl yaklaşık 700.000 ölümün<sup>3</sup>, yalnızca yaygın bakteriyel enfeksiyon türleri nedeniyle değil aynı zamanda HIV, tüberküloz ve sıtma gibi dirençli enfeksiyonlara bağlı olarak da gerçekleştiği tahmin edilmektedir [9]. Mevcut enfeksiyon ve direnç trendleri tersine çevrilmezse, ölümlerin küresel yükünün 2050 yılına kadar yılda 10 milyona ulaşabileceği ileri sürülmüştür [2]. Bu, aynı zamanda Avrupa ekonomisini etkileyip 2050 yılına kadar Avrupa gayrisafi yurt içi hasılasının (GSYİH) %1 ile % 4,5 arasında azalmasına neden olabilecektir [10].

## Ne yapılabilir?

Dirençli bakterilerin hastanelere girmesini ve yayılmasını önlemek için çok faktörlü bir strateji geliştirilmesi önemlidir. Bu durum, hasta güvenliği konusundaki Avrupa Birliği (AB) Konsey Önerisinde sağlıklı ilişkili enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolü de dâhil olmak üzere özetlenmiştir [5]. Dirençli bakterilerin yayılmasını önlemeye yönelik önlemlerin örnekleri şunlardır:

1. Siyasi destek ile birlikte alanındaki uzmanlardan oluşan çok disiplinli ulusal bir görev gücünün oluşturulması zorunludur. Bu görev gücü, politika oluşturacak, veri toplayacak ve gerekirse ulusal düzeyde ve hastane düzeyinde müdahaleler yapacaktır.

<sup>2</sup> Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*, bir enzim -karbapenemaz- üretimine bağlı olarak karbapenemlere yüksek dirençli bakterilerdir. <sup>3</sup> Direncin etkisinin morbidite ve mortalite tahminleri, sadece antibiyotiklere değil, tüm antimikrobiyal ajanların projeksiyonlarına dayanmaktadır.

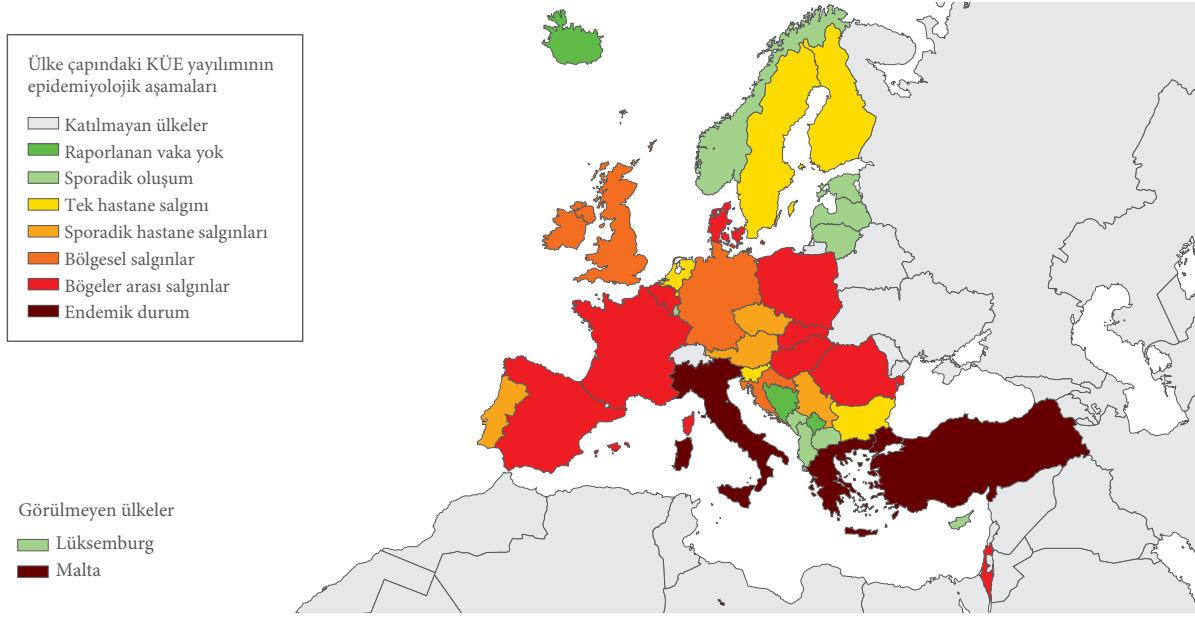
2. Hastanelerin yeterli eğitimi almış enfeksiyon kontrol hekimlerinin (EKH) yataklara oranının yeterli olmasının sağlanması. 250 yatak başına 1 EKH oranı [11] standart kabul edilirken; yeni kanıtlar 100 yatak başına 1 EKH oranını desteklemektedir [12,13]. Avrupa çapında hastanelerde yatak başına EKH oranının geniş bir varyasyonu bulunmaktadır [14].

3. 'Risk altındaki' hastaların hastaneye yatırıldıktan sonra aktif olarak taranması, hastaların yüksek dirençli bakterileri taşıyıp taşımadığını tespit etmek için etkili bir yöntemdir. Hastanelerde yayılmanın önlenmesi için bu önemlidir [15], çünkü bir hastanın oldukça dirençli bakterilerin taşıyıcısı olduğu tespit edilirse, enfeksiyon önleme tedbirleri hemen uygulanabilir [16,17]. Bu, ancak mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından pozitif sonuçların zamanında raporlanmasıyla birlikte yapılabilir. Bu önlem, özellikle AB üyesi ülkeler ile ilişkilidir, çünkü sağlık hizmetlerinin alınması için ülkeler arasında hastaların hareketliliği her geçen gün artmaktadır [18].

'Aktif tarama, bu yüksek dirençli bakterilerin taşıyıcısı olma riskiyle karşı karşıya olan tüm hastalar için yapılmalıdır. Antibiyotik direncinin kontrol altına alınması, hastanelerde ve uzun süreli bakım tesislerinde hem enfeksiyon kontrolünün hem de antibiyotik idaresinin uygulanmasına odaklanmalıdır.' Andreas Voss (MD, PhD) Hollanda Nijmegen Radboud Üniversitesi Tıp Merkezi Enfeksiyon Kontrol Profesörü

4. Yüksek dirençli bakterilerin taşıyıcısı olan hastaların, ideal olarak tekli odalarda veya alternatif olarak 'kohort bölgeleri' gibi ayrı alanlarda izolasyonunun sağlanması, bu bakterilerin yayılımını önlemek için önemli bir önlemdir [14,16]. 2012 yılında, tek kişilik odalardaki hastane yataklarının ortalama yüzdesi Avrupa'da sadece ortalama % 9,9 iken, sekiz AB/AEA (Avrupa Ekonomik Alanı) ülkesinde % 5'in altında kalmıştır [6].

## Şekil 2. Ulusal yaygınlığın düzeyini belirten bir epidemiyolojik ölçek kullanılarak 38 Avrupa ülkesinde karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*'nin (KÜE) görülme sıklığı, 2015



## Vaka Örnekleri

5. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre [19,20], el hijyeni hastanelerde bakterilerin bulaşmasını önlemek için tek başına kullanılabilecek 'en önemli önlem'dir. El hijyeninin teşvik edilmesinin maliyeti, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonları olan hastaların bakım ve tedavi maliyetinin % 1'inden daha azdır [19]. Avrupa çapındaki hastanelerde el hijyeni için kullanılan alkol esaslı el antiseptiklerinin tüketiminde geniş bir varyasyon vardır [14]. Doğru bir şekilde el hijyeninin yerine getirilmesi, eğitim ve denetim yoluyla sürekli izlenmeli ve desteklenmelidir.

AB Konseyi, insan tıbbında antimikrobiyal ajanların akılcı kullanımı hakkında tavsiyede bulunmuştur [21] ve antibiyotik direncinin kontrol altına alınmasının ancak, enfeksiyon önleme ve kontrol tedbirleri ile antibiyotiklerin akılcı kullanımı yoluyla sağlanabileceğini vurgulamıştır. Besin kaynağı olarak kullanılan hayvanlarda son tercih antibiyotik kullanımını azaltmak, insan ve veteriner tıbbı arasında yakın işbirliğini sağlamak için 'Tek Sağlık' yaklaşımı önemlidir [22] [23].

Yararlı ECDC kaynakları:

Hızlı risk değerlendirmesi: Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* [4]

Hızlı risk değerlendirmesi: *Enterobacteriaceae*'de plazmid aracılı kolistin direnci [23]

Sınır ötesi hastaların transferi yoluyla KÜE'nin bulaşmasını önlemek için enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkililiğinin sistematik olarak gözden geçirilmesi. Stockholm: ECDC; 2014

### 1. Hollanda'da büyük bir hastane salgınına kontrol altına almak için aktif tarama [24]

Hollanda'daki bir hastanede, iki yıldır yeteri kadar kontrol edilmeyen, yüksek oranda dirençli bakterilerin büyük bir salgını, aşağıdakileri içeren hastane çapında salgın önleme stratejisini tetiklemiştir:

- yüksek dirençli bakterilerin taşıyıcısı olma riski taşıyan hasta kategorilerini tanımlama
- risk altındaki hastaların aktif taranması
- risk altındaki hastaların kabulü üzerine preemtif izolasyon
- hastanenin Tıbbi Mikrobiyoloji Departmanı'ndan ve Ulusal Sağlık ve Çevre Enstitüsü'nden salgın için derhal desteğin ve yardımın sağlanması

Bu hastanede yüksek dirençli bakteriler için risk altındaki hastaların aktif taramasının yapılması, bu salgının başarıyla kontrol altına alınmasında kilit rol oynamıştır. Ayrıca, bölgedeki diğer sağlık tesisleri, salgın döneminde hastaneye yatırıldıklarında hastaların yüksek dirençli bakteriler için taranması ve hastanenin gerekli gözlemi yapması gerektiği konusunda bilgilendirilmiştir.

### 2. Yunanistan'da hastane servisindeki yerel salgınları kontrol altına almak için alınan tedbirler [25]

Bir Yunan hastanesinin bir koğuşunda, son derece dirençli bakterilerin yayılımını kontrol etmek için üç yıllık bir süre zarfında çok yönlü bir enfeksiyon kontrol müdahalesi uygulanmıştır. Bu program şunları içermektedir:

- tüm hastaların koğuşa kabul edildiklerinde bu oldukça dirençli bakteriler için aktif taramasının yapılması
- başvuru esnasında sonucu negatif olan tüm hastaların haftalık olarak taranması

- taşıyıcı olan tüm hastaların tekli odalara veya kohort bölümlerine yerleştirilmesi
- kendini adanmış hemşireler ve diğer sağlık çalışanları
- temas önlemlerinin kullanımı
- el hijyenine uyumun izlenmesi.

Bu müdahale, dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda belirgin bir düşüşe neden olmuştur. Müdahalenin uygulanmasından 18 ay sonra, bu bakterilerin taşıyıcısı olan hastaların prevalansı % 12,3'ten % 0'a düşmüştür. Bu müdahalenin yerel seviyedeki başarısı, genel olarak yüksek direnç seviyesine sahip bir ülkede bile bu sonuçların elde edilebileceğini göstermektedir.

### 3. İsrail'de ülke çapındaki bir salgının kontrolü için bir strateji [26]

İsrail'de Sağlık Bakanlığı, ülke çapındaki hastanelerde yüksek dirençli bakterilerin yayılmasını önlemek için ulusal düzeyde çok yönlü bir müdahale başlatmıştır.

Bu ülke çapındaki müdahale üç ana bileşenden oluşmaktadır:

- Yüksek dirençli bakterilerin taşıyıcısı olan tüm hastaların kamu sağlığı makamlarına zorunlu olarak bildirilmesi
- Hastaneye kaldırılmış taşıyıcıların tekli odalar veya bir kohort koğuşunda zorunlu izolasyonu
- Sağlık Bakanlığı'na doğrudan bildirimde bulunan çok disiplinli bir profesyonel görev gücünün oluşturulması. Bu görev gücünün salgınları kontrol altına almak adına doğrudan hastanelerden veri toplamak için yasal yetkisi vardır. Bu çerçevede, tüm mikrobiyoloji laboratuvarlarının tek tip tespit ve raporlama standartlarına uymaları teşvik edilmiştir.

İsrail'deki akut bakım hastanelerinde, yüksek dirençli bakteri enfeksiyonlarının aylık insidansı, bir yıl içinde 100.000 hastanın başına 55,5 vakadan 11,7 vakaya düşmüştür. Dahası, bu müdahalenin uygulanması, yeni vakaların ortaya çıkmasını engellemiştir.

En yüksek siyasi seviyede özverinin yanı sıra politika yapımcıların ve sağlık çalışanlarının özverisi ve işbirliği bu müdahaleleri başarıya ulaştırmıştır.

## Kaynaklar

Bu yazı aşağıdaki raporlardan, makalelerden ve literatürden alınmıştır:

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, 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](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](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, Rubinitz 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 policy briefings are short papers that highlight a particular public health problem and offer evidence-based ideas on what can be done to address it for the attention of policy makers and influencers at European, national and regional level.

The design files are published along with the PDF so that the document can be adapted for use at national level, for example by translating the text into other languages.

Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control. Last-line antibiotics are failing: options to address this urgent threat to patients and healthcare systems. Stockholm: ECDC; 2016.

Catalogue number: TQ-06-16-176-EN-N  
ISBN: 978-92-9193-997-8  
DOI: 10.2900/866735

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

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2016. Reproduction is authorised, provided the source is acknowledged.