

Bakterie odporne na działanie antybiotyku

ATAKUJĄ

WALERIA HRYNIEWICZ

Oporność na antybiotyki przybrała charakter pandemiczny – tak ją postrzegają nie tylko mikrobiolodzy i epidemiolodzy oraz lekarze niektórych specjalności (na przykład intensywnej terapii i interny), lecz także

przedstawiciele organizacji zajmujących się zdrowiem publicznym, czyli Komisji Europejskiej, WHO, ECDC, CDC i tak dalej. Obejmuje swoim zasięgiem nie tylko wszystkie obszary medycyny, wpływa również na ekonomię i inne dziedziny naszego życia. Dotyczy przede wszystkim patogenów bakteryjnych, a także coraz częściej grzybów, wirusów i pasożytów, stąd nazwa oporność przeciwdrobnoustrojowa.

W 2016 r. powołany przez ówczesnego premiera Wielkiej Brytanii Davida Camerona wielospecjalistyczny zespół pod kierunkiem wybitnego angielskiego specjalisty Jima O’Neilla przygotował raport szeroko analizujący oporność na antybiotyki i konsekwencje wynikające z tego zjawiska. Wnioski, które przedsta-

wiono, są przerażające. Wykazano, że jeśli natychmiast nie podejmiemy szerokich działań, aby zjawisko antybiotykooporności spowolnić, to od 2050 r. będzie z tego powodu umierać 10 mln ludzi rocznie, a zatem znacznie więcej niż z powodu chorób nowotworowych, a koszty z tego wynikające wyniosą 100 bln USD rocznie. Raport ten stał się bodźcem do wdrożenia intensywnych działań w krajach, które zrozumiały wagę przedstawionych w nim informacji. Do gry intensywnie weszły między innymi WHO i Komisja Europejska.

Szukające dane

Praca opublikowana w ubiegłym roku w „The Lancet Infectious Diseases”, a więc w jednym z najbardziej prestiżowych czasopism medycznych, pokazała szokujące dane. W 2019 r. z powodu zakażeń powiązanych z wieloopornymi szczepami zmarło na świecie około 5 mln osób, z czego 1,27 mln z powodu zakażeń wywołanych przez bakterie odporne na wszystkie dostępne antybiotyki.

Zarówno WHO, jak i Komisja Europejska uznały walkę z rozprzestrzeniającą się antybiotykoopornością za działania priorytetowe. Znajduje się ona na liście 10 najważniejszych zadań WHO, natomiast Komisja



Europejska umieściła problem antybiotykooporności wśród trzech najważniejszych do rozwiązania problemów. W ostatnich latach obie te organizacje postrzegały zjawisko antybiotykooporności szerzej, umieszczając je w strategii Jedno Zdrowie, czyli koncepcji zwracającej uwagę na współzależności pomiędzy zdrowiem ludzi, zwierząt i stanem środowiska naturalnego.

Kilka lat temu WHO przeprowadziła badania wśród krajów członkowskich, czyli na całym świecie, by ustalić, które spośród wiodących patogenów człowieka reprezentują najszerzą, często skrajną oporność na antybiotyki. Na tej podstawie sporządziła listę, w której podzieliła najczęstsze patogeny na trzy grupy. W pierwszej, reprezentującej gatunki o skrajnej oporności, tzn. odporne na karbapenemy uznawane za leki ostatniej szansy, znalazły się *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, pałeczki *Enterobacterales*, a więc także w Polsce wiodące czynniki etiologiczne zakażeń szpitalnych. To właśnie pałeczki jelitowe (*Enterobacterales*) wytwarzające karbapenemazy rozprzestrzeniły się w Polsce na szeroką skalę i stanowią zarówno w terapii, jak i w epidemiologii problem numer jeden. Są one niewrażliwe na leki ostatniej szansy i zazwyczaj na wszystkie dostępne antybiotyki, niekiedy z wyjątkiem kolistyny. Także *Acinetobacter baumannii*, aczkolwiek drobnoustrój o niższej zjadliwości, zasiedlił się na dużą skalę w polskich szpitalach jako konsekwencja pandemii. Są to coraz częściej szczepy odporne na wszystkie antybiotyki. W grupie tej umieszczono także *Mycobacterium tuberculosis*.

Dla skutecznego leczenia zakażeń wywołanych przez patogeny umieszczone w tej grupie potrzebne są natychmiast nowe antybiotyki.

W drugiej grupie znalazły się *Staphylococcus aureus* odporny na metycylinę (MRSA) i *Enterococcus faecium* odporny na wankomycynę (VRE) i wiele gatunków odpowiedzialnych za zakażenia pozaszpitalne, takie jak *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Neisseria gonorrhoeae* odporna na cefalosporyny III generacji i fluorochinolony. Natomiast do trzeciej grupy, dla której również są pilnie potrzebne nowe antybiotyki, przypisano gatunki bakteryjne będące czołowymi czynnikami zakażeń pozaszpitalnych, takie jak *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Shigella* spp.

Skrajnie odporne szczepy

Już w trakcie pandemii COVID-19, choroby wirusowej, w której terapii antybiotyki nie znajdują zastosowania, wielu specjalistów ostrzegało, że nadużywanie antybiotyków będzie skutkowało gigantycznym wzrostem oporności. I tak się stało. Jednak nie dotyczyło to wszystkich krajów. Te, które już wcześniej zrozumiały, że kluczowym działaniem zapewniającym skuteczność antybiotyków jest restrykcyjna polityka antybiotykowa połączona z właściwie funkcjonującym programem kontroli zakażeń, nie doświadczyły wzrostu antybiotkoopornych szczepów. Do nich należały Holandia, Belgia,

kraje skandynawskie, Niemcy. Natomiast Polska znalazła się w grupie państw o najwyższym wzroście skrajnie opornych szczepów *Acinetobacter baumannii* i pałeczek *Enterobacterales* wytwarzających karbapenemazy. Dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości (KORDL) wskazują na 200-proc. wzrost w 2021 r. zakażeń łożyska krwi wywołanych przez pałeczki jelitowe wytwarzające karbapenemazy, a także ponad 200-proc. wzrost zakażeń powodowanych przez *Acinetobacter baumannii*, odporne na wszystkie dostępne leki. Leczenie zakażeń wywołanych przez tego typu szczepy jest bardzo trudne, co oznacza także wysoką śmiertelność. Wprawdzie ostatnio wprowadzono do terapii kilka nowych leków, aktywnych wobec pałeczek jelitowych wytwarzających niektóre karbapenemazy, jednak ciągle brak antybiotyku skutecznego wobec pałeczek produkujących karbapenemazę New Delhi (NDM), a więc najczęściej identyfikowaną w Polsce i wytwarzaną przede wszystkim przez *Klebsiella pneumoniae*. Nowe leki są bardzo drogie i tak np. koszt dzienny terapii meropenemem, uznawanym do niedawna za lek ostatniej szansy, wynosi ok. 74 zł, podczas gdy lek ten z nowym inhibitorem waborbaktamem kosztuje 1721 zł; podobnie dotychczas stosowany w monoterpii ceftazydym (23,67 zł) i jego nowa postać z inhibitorem awibaktamem (1571 zł). Czy szpital jest w stanie udźwignąć te koszty? W przypadku zakażenia karbapenemazą NDM do ceftazydymu z awibaktamem musimy dodać aztreonam (600 zł), którego dostępność w Polsce jest zmienna.

Polska należy do krajów Unii Europejskiej o jednym z największych udziałów opornych patogenów w zakażeniach człowieka, w tym infekcji łożyska krwi.

Pomimo regularnych raportów KORLD do Ministerstwa Zdrowia, aktywności w programach NPOA, a obecnie NPZ, i składanych różnorodnych propozycji działań naprawczych – nie udało się zaangażować żadnej instytucji odpowiedzialnej za zdrowie publiczne do podjęcia systematycznych, uporządkowanych prac zmierzających do opracowania narodowego programu.

A narodowego programu brak

Do dzisiaj, pomimo naszych zobowiązań jako członka UE i WHO, nie powstał narodowy program do walki z antybiotkoopornością ani Program OneHealth. Tymczasem antybiotkooporność w Polsce galopuje, a szpitale nie są przygotowane do właściwego postępowania z pacjentami zakażonymi wieloopornymi szczepami. Musimy także pamiętać o nadal częstych zakażeniach *Clostridioides difficile* i że liczba izolatów w szpitalu jest w Polsce bardzo mała, jedna z najniższych w UE.

W szpitalu ograniczającym szerzenie się wieloopornych szczepów kluczowy jest program kontroli zakażeń. To od jego jakości zależy sukces walki z wieloopornymi zakażeniami. Działalność pielęgniarek epidemiologicznych jest nie do przecenienia. Wydaje mi się, że tam, gdzie problem oporności jest szczególnie nabrzmiały,



należałoby wzmocnić kadre pielęgniarską i przypisywać mniejszą liczbę łóżek przypadających na pielęgniarkę epidemiologiczną, aby mogły bardziej aktywnie działać na oddziałach. Ogromnym problemem jest niedobór kadry lekarskiej w pełni przygotowanej do pełnienia funkcji przewodniczących zespołu (specjalista mikrobiolog lub chorób zakaźnych czy epidemiolog). Zrodził się pomysł wprowadzenia umiejętności „epidemiologia szpitalna”, powstał także bardzo dobry jej program, ale z niezrozumiałych dla mnie powodów odstąpiono od tej inicjatywy. Jest to ogromna luka i bez jej wypełnienia bardzo trudne będzie osiągnięcie sukcesów w kontroli zakażeń, zwłaszcza że często jeden specjalista jest zatrudniony jednocześnie w wielu szpitalach.

Mamy jasno określone niezbędne działania zapisane w kontroli zakażeń szpitalnych – co zauważa dr Ozorowski – i jedynie ich pełne przestrzeganie może zapewnić utrzymanie sytuacji epidemiologicznej szpitala na właściwym poziomie. Natomiast w przypadku pojawienia się nowego problemu, np. szczepu *Klebsiella pneumoniae* wytwarzającego karbapenemazę, konieczne jest uruchomienie celowanych działań, które sformułowano na przykład w najnowszych rekomendacjach Narodowego Programu Zdrowia – na stronie internetowej www.antybiotyki.edu.pl.

Nowoczesna polityka antybiotykowa

Oczywiście, dobremu programowi kontroli zakażeń musi towarzyszyć nowoczesny program polityki antybiotykowej. W tym obszarze mamy niestety wielki niedobór specjalistów. Naprawa tej sytuacji wymaga gruntownej modyfikacji programów studiów i programów specjalizacji oraz przemodelowania edukacji ustawicznej.

Zgadzam się z dr. Ozorowskim, że kolejne rozporządzenie nie poprawi sytuacji epidemiologicznej szpitali, a większość wymaganych danych będzie bezużyteczna i obciąży niepotrzebną pracą i tak bardzo zapracowany personel. Trudno mieć te same mierniki dla szpitala wielospecjalistycznego i powiatowego bądź monospecjalistycznego. Nie mamy żadnych światowych wzorców, z którymi moglibyśmy się porównać. Działania muszą być podejmowane natychmiast, gdy powstanie niebezpieczna sytuacja, a nie dopiero po podsumowaniu raportów. Mam wrażenie, że rozporządzenie jest kiepskiej jakości protezą, która nieudolnie próbuje coś ratować. Nie tędy droga.

Podkreślę wspomnianą przez dr. Ozorowskiego, a opartą na jego doświadczeniach w walce z rozprzestrzenianiem się *Klebsiella pneumoniae* NDM+, strategię na terenie województwa wielkopolskiego. Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Poznaniu jako hub zbierała dane ze szpitali na terenie województwa, co pozwoliło ujednoczyć metody diagnostyczne i identyfikację ognisk, utworzyć bazę danych i szybko reagować. To zaowocowało spektakularnym wygaszeniem ognisk NDM.

„Do dzisiaj, pomimo naszych zobowiązań jako członka UE i WHO, nie powstał narodowy program do walki z antybiotykoopornością ani Program OneHealth. Tymczasem antybiotykooporność w Polsce galopuje, a szpitale nie są przygotowane do właściwego postępowania z pacjentami zakażonymi wieloopornymi szczepami”

Podjęliśmy tę strategię w Narodowym Programie Ochrony Antybiotyków i udało nam się z dr. Ozorowskim zaangażować kilku inspektorów wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych do stworzenia sieci szpitali w obrębie województwa. Pozwoliłoby to na gromadzenie danych, ujednoczenie diagnostyki i raportowania, a co najważniejsze na szybkie reagowanie na wystąpienie zarówno przypadków sporadycznych, jak i ognisk. Niestety, przedstawiciele Ministerstwa Zdrowia zrezygnowali z kontynuacji programu.

Głównym powodem powstawania i szerzenia się oporności jest nadużywanie i niewłaściwe stosowanie antybiotyków, z których ponad 50 proc. jest niepotrzebnie przepisywanych. Kolejne przyczyny to niedziałające programy kontroli zakażeń i niska świadomość społeczeństwa, ale i profesjonalistów oraz decydentów, którzy nie uświadamiają sobie, że skuteczność tej grupy leków jest poważnie zagrożona.

Zagadnienie antybiotykooporności stanowi jedno z największych wyzwań medycyny, zdrowia publicznego, ekonomii i socjologii. Polska jest ogromnie opóźniona w działaniach na rzecz walki z tym zjawiskiem – a im szybciej ją podejmiemy, tym większa szansa na sukces. Droga będzie trudna, ale przy zaangażowaniu polityków oraz profesjonalistów i społeczeństwa sukces jest możliwy.

I na zakończenie – 11 lipca w Senacie Kongresu USA odbyła się kolejna debata na temat walki z antybiotykoopornością. Podkreślono, że stanowi ona zagrożenie dla bezpieczeństwa państwa.

Prof. dr n. med. Waleria Hryniewicz to specjalistka w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej, profesor w Narodowym Instytucie Leków, dyrektor Centralnego Ośrodka Badania Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej