

Agnieszka Mastalerz-Migas

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Relacja z sesji poświęconej antybiotykooporności podczas V Kongresu PTMR

Podczas V Kongresu Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, który odbył się we Wrocławiu w dniach 29 września – 1 października 2016 r., zorganizowano sesję „Zakażenia bakteryjne – nowości i praktyka A.D. 2016”, w której wystąpili: prof. George Zhanel z Uniwersytetu Manitoba w Winnipeg (Kanada) z wykładem pt. „Antibiotic Resistant Infections, a Worldwide Emergency: How to Manage” oraz prof. Waleria Hryniewicz z Narodowego Instytutu Leków w Warszawie z wykładem pt. „Zakażenia w dobie narastającej oporności bakteryjnej”. Wykład prof. Zhanela był poświęcony tematyce zakażeń dróg moczowych w aspekcie problemów obserwowanych w związku ze stosowaniem leczenia przeciwbakteryjnego. W szczególności oboje wykładowcy wskazywali na konieczność przestrzegania zasad racjonalnej antybiotykoterapii, które pozwalają optymalizować korzyści z leczenia oraz minimalizować ryzyko z nim związane.

Zakażenia układu moczowego (ZUM) są jedną z częstszych przyczyn zgłaszania się pacjentów do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Występują nawet do 50 razy częściej u dziewczynek i kobiet, wyjątkiem jest okres niemowlęcy (do 3. miesiąca życia), kiedy to chłopcy chorują na ZUM częściej [1, 2]. U kobiet największa częstość występowania przypada na okres między 16. a 35. rokiem życia,

a jest to związane ze wzmożoną aktywnością seksualną. Natomiast u mężczyzn częstość zachorowań wzrasta po 60. roku życia, co jest spowodowane przede wszystkim schorzeniami wywołującymi zaburzenia w odpływie moczu. Około połowy kobiet przynajmniej raz w życiu doświadcza ZUM, a wśród mężczyzn ten problem dotyka przynajmniej raz ok. 12% populacji [1].

Istotnym problemem jest nawrotowość ZUM. U kobiet po pierwszym epizodzie nawrót w czasie 3 miesięcy występuje u 30–44%, a w ciągu 12 miesięcy aż u 48% chorujących. Ponowne zakażenie pozaszpitalne jest powodowane najczęściej przez ten sam patogen, rzadziej dochodzi do zakażenia innym drobnoustrojem.

Zakażenia układu moczowego u dzieci często towarzyszą wadom wrodzonym układu moczowego, zespołom metabolicznym oraz zaburzeniom odporności. Problemem w tej grupie wiekowej jest prawidłowe rozpoznanie ze względu na nieswoiste objawy ZUM, takie jak: podwyższona temperatura ciała, wykładniki stanu zapalnego (CRP, OB), osłabienie, spadek (brak przyrostu) masy ciała czy zaburzenia rozwoju psychoruchowego.

W przypadku podejrzenia ZUM u dziecka należy pobrać mocz na badanie ogólne oraz na posiew. Rozpoznanie ZUM ustala się zawsze na podstawie

całości obrazu klinicznego, badania ogólnego moczu i wyniku posiewu. U nastoletnich dziewcząt, u których po raz pierwszy wystąpiły objawy jedynie ze strony dolnych dróg moczowych, można wykonać tylko badanie ogólne moczu [2].

Czynniki etiologiczne ZUM to głównie bakterie Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae*, przede wszystkim *Escherichia coli* (w niepowikłanych zakażeniach odpowiadająca nawet za 75–95% przypadków), w szczególności szczepy uropatogenne (UPEC). Wśród innych bakterii Gram-ujemnych odpowiedzialnych za zakażenia układu moczowego wymienia się szczepy *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*. Wśród znacznie rzadziej hodowanych z moczu bakterii Gram-dodatnich dominują enterokoki, *Streptococcus agalactiae* i *S. saprophyticus*, szczególnie u kobiet ciężarnych.

Największy problem w leczeniu ZUM, podobnie jak w przypadku innych chorób o etiologii bakteryjnej, to wykształcanie przez bakterie nowych mechanizmów obronnych, które skutkują rozwojem oporności na stosowane antybiotyki. Najistotniejszym z mechanizmów lekooporności jest produkcja β -laktamaz o rozszerzonym spektrum (*extender spectrum beta-lactamases* – ESBL). W badaniu Risvi i wsp. [3] odnotowano obecność ESBL w 47% wyizolowanych szczepów *E. coli*. Wobec drobnoustrojów wytwarzających ESBL jedyną skuteczną grupą antybiotyków pozostają karbapenemy. Duży odsetek szczepów produkujących ESBL stanowi przyczynę częstego stosowania karbapenemów, co prowadzi do ich nadmiernego wykorzystywania w praktyce klinicznej.

Profesor Zhanel zaprezentował obowiązujące wytyczne postępowania terapeutycznego, oparte na dowodach skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwbakteryjnych, jak też pozostające w ścisłym związku z zasadami racjonalnej antybiotykoterapii. Wystąpienie składało się z trzech części, które obejmowały najczęściej występujące w praktyce lekarza rodzinnego problemy.

Pierwsze pytanie, na które odpowiedział prof. Zhanel, brzmiało: **kiedy leczyć bezobjawową bakterię?** Jest to nurtujący, trudny i częsty problem kliniczny, którego omówienie należy zacząć od przedstawienia jego definicji.

Jako bezobjawowy określa się znamieny bakteriomocz u osoby bez objawów klinicznych zakażenia dróg moczowych [1]. Rozpoznaje się go na podstawie posiewów prawidłowo pobranej próbki moczu, uzyskując wzrost:

- tego samego drobnoustroju chorobotwórczego w mianie $\geq 10^5$ CFU/ml w 2 kolejnych próbkach moczu u kobiety,
- drobnoustroju chorobotwórczego w mianie $\geq 10^5$ CFU/ml w jednej próbce moczu u mężczyzny,
- drobnoustroju chorobotwórczego w mianie $\geq 10^2$ CFU/ml w próbce moczu uzyskanej za pomocą jednorazowego cewnikowania pęcherza moczowego.

W odpowiedzi na postawione pytanie prof. Zhanel, powołując się na obowiązujące zalecenia, uznał za konieczne leczenie bezobjawowego bakteriomoczu jedynie w następujących sytuacjach:

- u kobiet ciężarnych,
- u pacjentów przed planowanym zabiegiem urologicznym.

W leczeniu kobiet ciężarnych z bezobjawowym bakteriomoczem rekomenduje się zastosowanie następujących leków [1]:

- amoksycylina 500 mg 3 razy dziennie przez 3–5 dni,
- amoksycylina z klawulanianem 625 mg 2 razy dziennie przez 3–5 dni,
- cefaleksyna 500 mg 4 razy dziennie,
- fosfomycyna jednorazowo 3 g,
- trimetoprim 100 mg 2 razy dziennie (unikać w I trymestrze i w okresie przedporodowym).

Przed planowanym zabiegiem urologicznym należy zastosować antybiotykoterapię celowaną na podstawie wyniku wykonanego uprzednio badania bakteriologicznego. Lek przeciwbakteryjny należy podać wieczorem w przeddzień zabiegu i kontynuować jedynie w przypadku pozostawienia cewnika w drogach moczowych.

Bardzo ważny i potwierdzony badaniami naukowymi jest fakt, że pacjenci z cukrzycą, w podeszłym wieku, z niewydolnością serca, płuc nie wymagają leczenia bezobjawowej bakterii. Nieleczenie nie powoduje u nich wzrostu śmiertelności, pogorszenia funkcji nerek czy większej częstości występowania objawowych zakażeń układu moczowego [1].

Drugi problem, nad którym skupił się prof. Zhanel, to **leczenie ostrego zapalenia pęcherza moczowego**. Jest to częste schorzenie. Na 10 chorych z zakażeniem pęcherza moczowego przypada zaledwie 1 pacjent z odmiedniczkowym zapaleniem nerek. Charakterystyczna jest triada objawów: dysuria, częstomocz oraz naglące parcie na mocz. Do rozpoznania, oprócz objawów klinicznych, potrzebny jest wynik badania ogólnego moczu. W przypadkach niepowikłanych wykonanie posiewu moczu jest

zbędne. Analizując wynik badania ogólnego moczu, oceniamy dwa parametry: obecność azotynów i leukocyturii. Spełnienie 3 warunków, tj. obecność objawów klinicznych zakażenia układu moczowego oraz stwierdzenie azotynów i leukocytów badaniu ogólnym moczu, wskazuje na rozpoznanie z 90-procentowym prawdopodobieństwem zakażenia pęcherza moczowego. Posiew moczu należy wykonać w kilku określonych sytuacjach [1]:

- zakażenie pęcherza moczowego u ciężarnej (identyfikacja patogenu jest koniecznym warunkiem skutecznego leczenia matki, a tym samym ochrony przed powikłaniami dotyczącymi dziecka, ponieważ zakażenie układu moczowego u ciężarnej, zarówno bezobjawowe, jak i objawowe, może powodować m.in. zaburzenia wzrostania u płodu),
- podejrzenie zakażenia górnych dróg moczowych (nerek) i/lub brak poprawy po 2–3 dniach leczenia empirycznego,
- nawrót ZUM leczonego antybiotykiem,
- gdy w okresie kilku tygodni przed pojawieniem się objawów ZUM pacjent był poddany zabiegom urologicznym lub innym procedurom w warunkach pobytu szpitalnego (podejrzenie zakażenia florą szpitalną).

Profesor Zhanel zwracał szczególną uwagę na zasady wyboru antybiotyku w przypadku nawrotu ZUM lub jakiegokolwiek innego zakażenia. Nie należy leczyć tym samym antybiotykiem (pomimo jego skuteczności), jeśli od ostatniej terapii nie upłynęły 3 miesiące. Jest to istotne ze względu na systematycznie narastającą oporność bakterii na antybiotyki. Niestety obecnie coraz częściej hodzi się szczepy *E. coli* odporne na amoksylicynę, amoksylicynę z klawulanianem, piwmeicylinę, nitrofurantoinę, fosfomycynę, ciprofloksacynę i lewofloksacynę. Zgodnie z powyższym w leczeniu zapalenia pęcherza moczowego lekami z wyboru są fosfomycyna lub ewentualnie nitrofurantoina. Ten drugi lek należy ostrożnie dawkować u pacjentów w wieku podeszłym z powodu możliwych niepożądanych działań neurotoksycznych, takich jak: neuropatia obwodowa, zawroty głowy, podwójne widzenie, zaburzenia mózdkowe i łagodne nadciśnienie śródczaszkowe. W badaniach obserwowano również przewlekłe aktywne zapalenie wątroby związane z zastosowaniem nitrofurantoiny [4], jak i autoimmunologiczne zapalenie wątroby [5].

Wybór fosfomycyny w leczeniu niepowikłanych ZUM uzasadnia jej unikalny profil. Lek jest podawany w jednorazowej dawce (3 g doustnie dla doro-

słych, a 2 g dla dzieci), ok. 2–3 godzin po ostatnim posiłku, po wcześniejszym opróżnieniu pęcherza. Fosfomycyna nie wchodzi w interakcje z większością leków, oprócz metoklopramidu, który powoduje zmniejszenie jej wchłaniania. Może być stosowana niezależnie od stanu czynności nerek i wątroby oraz niezależnie od wieku chorego. Należy również podkreślić, że obecnie nie ma danych wskazujących na to, że fosfomycyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Dodatkowo fosfomycyna nie wpływa szkodliwie na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka. Oczywiście, przed zastosowaniem każdego leku u kobiety ciężarnej należy zachować ostrożność. Lista działań niepożądanych jest krótka i dotyczy głównie przewodu pokarmowego. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest samoograniczająca się biegunka.

Warto podkreślić to, że nawet po upływie 24–48 godzin od podania doustnego w moczu utrzymuje się stężenie przewyższające minimalne stężenie hamujące (*minimal inhibitory concentration* – MIC) rozwój *E. coli*. Lek ten nie wiąże się z białkami osocza i nie przenika przez barierę łożyskową. Wobec narastającej oporności bakterii na amoksylicynę, amoksylicynę z klawulanianem i ciprofloksacynę antybiotyki te należy traktować jako drugą linię leczenia zakażeń układu moczowego. Aktualne badania mówią o braku oporności *Enterobacteriaceae* ESBL-dodatnich na fosfomycynę, co stanowi uzasadnienie dla jej zastosowania [6].

Rozważając różne opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu ZUM, nie można pomijać licznych działań niepożądanych fluorochinolonów, takich jak: nudności, wymioty, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zmniejszony próg drgawkowy, wydłużenie odstępu QT, oraz ich interakcji z innymi lekami, które mogą być niebezpieczne zwłaszcza dla pacjentów w podeszłym wieku. Ponadto ze względu na rozpowszechnienie preparatów zawierających trimetoprim/sulfametoksazol obecnie duży odsetek *E. coli* charakteryzuje brak wrażliwości na ten lek. Z tego powodu nie jest on zalecany w leczeniu zapalenia pęcherza moczowego. Należy ponadto pamiętać, że powoduje on również niebezpieczne, zwłaszcza dla starszych pacjentów, działania niepożądane, takie jak: zmiany w morfologii krwi, gorączka polekowa, hiperkaliemia i wysypka.

W ostatniej części wykładu prof. Zhanel poruszył temat **zapalenia gruczołu krokowego**. W tym wskazaniu leczeniem z wyboru powinny być fluorochinolony, np. ciprofloksacyna albo lewofloksacyna,

należy ponadto pamiętać, że terapia powinna być prowadzona przez minimum 2 tygodnie.

Przekaz prof. Zhanela był prosty: **chrońmy antybiotyki przed utratą skuteczności**. Leczymy lekami o profilu skuteczności i bezpieczeństwa dostosowanym do poszczególnych rodzajów zakażeń. Należy unikać powszechnego stosowania we wszystkich wskazaniach amoksyliny z klawulanianem. Przed rozpoczęciem leczenia należy odpowiedzieć na pytanie, czy rozpoznajemy postać niepowikłaną czy powikłaną ZUM. W leczeniu postaci niepowikłanej należy pamiętać o fosfomycynie, którą charakteryzuje wysoka skuteczność i bezpieczeństwo oraz dogodny dla pacjenta profil farmakokinetyczny.

W dalszej części sesji głos zabrała prof. Waleria Hryniewicz – wybitny ekspert w dziedzinie mikrobiologii i ochrony antybiotyków. W jej wystąpieniu również zwracał uwagę apel o ochronę antybiotyków, a w szczególności o nieuleganie presji i unikanie nadużywania antybiotykoterapii zarówno ambulatoryjnej, jak i szpitalnej. Warunkiem skutecznego przeciwdziałania narastaniu lekooporności jest współpraca lekarza i pacjenta. Edukujmy pacjentów, opierając się na wytycznych leczenia zakażeń. Niestety drobnoustroje wykształcają cały czas nowe mechanizmy oporności. Pamiętajmy, że od 20 lat nie odkryto nowych antybiotyków, których skuteczność i rola byłaby porównywalna z penicylinami czy cefalosporynami.

Jako ilustrację błędnego działania prof. Hryniewicz przytoczyła przykład preparatów furazydyny (Fura-

gin), która była doskonałym lekiem w terapii ZUM. Odkąd jest dostępna bez recepty, liczba przyjętych dawek zwiększyła się z 300 tys. na rok do aż 3 mln na rok (!). Przez nierozsądne i bezzasadne przyjmowanie tego leku lawinowo narosła oporność bakterii, zwłaszcza *E. coli*, które w większości są już odporne na furazydynamę.

Wytyczne, rekomendacje, zalecenia powinny być podstawą pracy każdego lekarza. Ochrona antybiotyków i stosowanie ich wyłącznie w stanach, które tego wymagają, to wspólne zadanie lekarzy na każdym szczeblu opieki.

Piśmiennictwo

1. Hryniewicz W, Holecki M (red.). Rekomendacje diagnostyki, profilaktyki i terapii zakażeń układu moczowego u dorosłych. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2015.
2. Kiliś-Pstrusińska K. Zakażenia układu moczowego u dzieci i młodzieży w praktyce lekarza POZ. *Lekarz POZ* 2016; 1: 77-82.
3. Rizvi M, Khan F, Shukla I i wsp. Rising prevalence of antimicrobial resistance in urinary tract infections during pregnancy: necessity for exploring newer treatment options. *J Lab Physicians* 2011; 3: 98-103.
4. Amit G, Cohen P, Ackerman Z. Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 184-186.
5. Appleyard S, Saraswati R, Gorard DA. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series. *J Med Case Rep* 2010; 4: 311.
6. Meier S, Weber R, Zbinden R i wsp. Extended-spectrum β lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* 2011; 39: 333-340.



MIEJSCE

Best Western Premier Kraków Hotel
ul. Opolska 14 a, 31-323 Kraków

PRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO

prof. dr hab. Tomasz Grodzicki

WICEPRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO

prof. dr hab. Tomasz Guzik

prof. dr hab. Zbigniew Gaciong

ORGANIZATOR

Wydawnictwo Termedia



PATRONAT MERYTORYCZNY I NADZÓR NAUKOWY

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum*

Katedra Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi
Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum*

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego