

MIKROBIOLOGIA

COVID-19 – czy antybiotykoterapia pomaga?

Rozmawiała dr Agnieszka Starewicz-Jaworska

COVID-19 jest chorobą nową, na którą ciągle nie ma szczepionek i leków. Nadal także nie wiadomo do końca, czy antybiotyki pomagają w walce z koronawirusem. O tym, czy i kiedy należy je przyjmować oraz które z nich mogą być skuteczne, opowiedziała dr n. med. Joanna Jursa-Kulesza, p.o. kierownik Zakładu Mikrobiologii Lekarskiej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie i konsultant wojewódzki ds. mikrobiologii lekarskiej.

! Czy epidemia koronawirusa wpłynęła na zwiększenie zużycia antybiotyków w szpitalach i poza nimi?

Nie wiemy tego do końca, ponieważ przekształcenie szpitali w szpitale jednoimiennie doprowadziło do całkowitej dezorganizacji oddziałów. Trudno w takiej sytuacji kontrolować faktyczne zużycie antybiotyków. Jako konsultant ds. antybiotykoterapii otrzymuję mnóstwo telefonów, na podstawie których mogę stwierdzić, że najczęściej wybieranymi antybiotykami są te stosowane w leczeniu zapalenia płuc, a więc β -laktamy, makrolidy. Prowadzę również zespół kontroli zakażeń w szpitalu jednoimiennym, gdzie przyjmujemy bardzo dużo pacjentów, których diagnozujemy w kierunku COVID-19 – gorączkujących, z niewydolnościami oddechowymi, z zapaleniami płuc czy oskrzeli. Lekarze dzięki przeprowadzaniu odpowiednich badań diagnostycznych: laboratoryjnych i oczywiście tomografii komputerowej, pomocnej w rozpoznaniu, różnicują zakażenia na bakteryjne, wirusowe i związane z COVID-19. Pamiętajmy, że badanie molekularne stosowane w diagnostyce COVID-19 nie zawsze daje wynik dodatni. Wiemy o przypadkach tzw. fałszywie ujemnych wyników testów. Dlatego tak istotny w rozpoznaniu COVID-19 jest „nos kliniczny”, a przede wszystkim obraz kliniczny pacjenta. Niemniej do rozpoznania choroby COVID-19 faktycznie wymagane jest potwierdzenie testem biologii molekularnej wykrywającym RNA wirusa. Dodatkowym problemem, z którym się spotykamy, jest obecność innych infekcji niż spowodowane wirusami SARS. Stąd różnicowanie w kierunku *respiratory syncytial virus*, czyli tych wirusów, które wywołują zakażenia głównie u dzieci, ale też coraz częściej u ludzi dorosłych. Z kolei

zapalenia płuc spowodowane przez wirusy grypy, z którymi borykaliśmy się w styczniu, lutym i marcu, kiedy mieliśmy szczyt zachorowań, obecnie są coraz rzadziej rozpoznawane. Nie należy również zapominać o typowych zakażeniach bakteryjnych – pneumokokowych, gronkowcowych, ale także wywołanych przez pałeczki Gram-ujemne, np. *Haemophilus influenzae*, które są przyczyną zaostrzeń w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W zakażeniach szpitalnych u pacjentów poddawanych intensywnej terapii główną rolę odgrywają pałeczki Gram-ujemne *Enterobacterales*, a także pałeczki niefermentujące. Nie należy również zapominać o szczepach MRSA (*methicilin-resistant Staphylococcus aureus*) jako wciąż istotnych czynnikach zakażeń szpitalnych. Pacjent z rozpoznaniem COVID-19 to często pacjent z chorobami współistniejącymi, ale i taki, który trafia do szpitala z powodu zawału, niedrożności, niewydolności nerek etc. Hospitalizacja i leczenie pacjentów zakażonych koronawirusem to również wyzwanie logistyczne, często angażujące wiele specjalności lekarskich.

! Czy w związku z obecną epidemią i masowym wzrostem hospitalizacji, szczególnie na oddziałach intensywnej terapii, możemy mieć do czynienia z nasileniem problemu lekooporności bakterii?

Lekooporność drobnoustrojów jest związana lokalnie z danym oddziałem, szpitalem i regionem. Co roku na podstawie danych mikrobiologicznych tworzona jest tzw. mapa mikrobiologiczna szpitala, która pozwala na racjonalizację stosowania antybiotyków. Zespoły kontroli zakażeń szpitalnych muszą wnikliwie monitorować procedury związane z transmisją zakażeń i dbać o ich przestrzeganie, szczególnie



Fot. www.pum.edu.pl

W leczeniu chorych na COVID-19 wykorzystuje się szereg leków – od chlorochiny, leków przeciwwirusowych: oseltamiwiru, rybawiryny, remdesiwiru, lopinawiru z rytonawirem, przez glikokortykosteroidy po antybiotyki, m.in. azytromycynę czy β -laktamy

w dzisiejszej sytuacji. Leczenie typowo celowane jest *clou* sukcesu. Obecnie zwracamy szczególną uwagę na COVID-19, ale niestety nasi pacjenci często doświadczają innych problemów typowo szpitalnych, choćby związanych z obecnością bakterii Gram-ujemnych z grupy pałeczek niefermentujących, czyli *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. W wielu szpitalach pojawia się również *Klebsiella pneumoniae*, a okresowo – w niektórych województwach częściej, w innych rza-

dziej – mogą wystąpić szczepy *New Delhi* (oporne na karbapenemy). Dużym wyzwaniem pozostają również bakterie Gram-dodatnie, a wśród nich szczepy MRSA – gronkowce złociste oporne na metycylinę. Z zakażeniami szpitalnymi jedno szpitale radzą sobie lepiej, inne gorzej. Niewątpliwie są one dużym wyzwaniem nie tylko dla lekarza bezpośrednio zajmującego się chorym przy łóżku, ale dla wszystkich zaangażowanych w opiekę nad pacjentami w szpitalu.

MIKROBIOLOGIA

Czy z powodu pandemii SARS-CoV-2 zmieniają się kryteria wyboru antybiotyków stosowanych u chorych niezakażonych koronawirusem w antybiotykoterapii szpitalnej?

Na racjonalizację terapii antybiotykami pozwala nam analiza map mikrobiologicznych poszczególnych oddziałów. Ustalono są standardy leczenia empirycznego dla poszczególnych manifestacji klinicznych zakażeń. Rekomendacje są dostępne dla lekarzy. W leczeniu stosuje się głównie antybiotyki β-laktamowe. Pamiętajmy, że są to leki najbezpieczniejsze dla pacjentów, przede wszystkim bakteriobójcze, i prawidłowo dawkowane stanowią ważną broń w walce z drobnoustrojami. Antybiotykami z tej grupy rekomendowanymi do leczenia zapalenia płuc u pacjentów z COVID-19 są piperacylina w skojarzeniu z tazobaktamem oraz karbapenemy. Są to leki stosowane głównie w profilaktyce nadkażeń bakteryjnych. W COVID-19 dochodzi do niszczenia i włóknienia tkanki płucnej. W przebiegu ciężkich postaci choroby może wystąpić zespół ostrej niewydolności oddechowej i sepsa, które m.in. zwiększają objętość dystrybucji. Nie zapominajmy zatem o modyfikacji dawkowania, głównie o zwiększaniu dawek antybiotyków β-laktamowych, które są lekami hydrofilnymi. Dawki subterapeutyczne antybiotyków nie tylko nie sprzyjają skuteczności klinicznej, ale także powodują narastanie oporności bakterii. Podczas hospitalizacji bardzo istotnym elementem jest maksymalizacja czynności, jakie wykonujemy przy pacjencie w trakcie jednej wizyty. Dlatego bardzo dobrym rozwiązaniem są antybiotyki długodziałające, np. dalbawancyna, która może być stosowana w leczeniu zakażeń wywołanych drobnoustrojami Gram-dodatnimi, w tym MRSA. Znacząco odciąża pracę personelu, gdyż nie wymaga monitorowania stężeń i modyfikacji dawek w szeregu grup pacjentów, np. z niewydolnością nerek i wątroby, oraz może być podana w jednym (sic!) krótkim, 30-minutowym wlewie, zapewniając pełną 14-dniową antybiotykoterapię. Uzyskujemy taki efekt dzięki bardzo długiemu okresowi półtrwania tego antybiotyku. W czasach pandemii każde skrócenie pobytu pacjenta na oddziale to również zmniejszenie możliwości potencjalnych transmisji związanych z koronawirusami. Wczesny wypis to także olbrzymi atut dla pacjenta, który może powracać do zdrowia w domowych warunkach.

Czyli politykę antybiotykową w szpitalach należy modyfikować z uwzględnieniem poszczególnych przypadków czy sytuacji danych szpitali. Z kolei generalizując – w jaki sposób należałoby dostosować politykę antybiotykową w szpitalach do obecnej sytuacji?

Z pewnością polityki antybiotykowej nie należy modyfikować na podstawie doniesień z różnych części świata. Musimy pamiętać, że hospitalizacja dużej liczby

pacjentów nie niesie ze sobą zmiany profilu lekooporności natychmiast, to jest proces. Korzystamy z danych z poprzedniego roku. Wiemy, jaka jest sytuacja epidemiologiczna na każdym oddziale. Prowadzimy terapię empiryczną, w której wraz z przyjęciem pacjenta na oddział antybiotykoterapię ustala się na podstawie rekomendacji szpitalnych i przede wszystkim stanu pacjenta, tzn. rozpoznania klinicznego. Nie możemy zapominać również o badaniach screeningowych wykonywanych „na wejściu”, które pozwalają na szybką identyfikację nosicieli szczepów wielolekoopornych, np. wymazach głębokich z odbytu w kierunku *carbapenemase-producing Enterobacterales* – CPE. Po 72 godzinach jesteśmy w stanie wstępnie zweryfikować skuteczność leczenia na podstawie wyników badań laboratoryjnych i stanu klinicznego pacjenta. Pragnę podkreślić ważność badań mikrobiologicznych. W przypadku zapalenia płuc, kiedy chory przebywa na oddziale intensywnej terapii, materiałami do badań są popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelowe czy aspiraty oskrzelowe, płyn z opłucnej. Dodatkowo wykonuje się badania antygenów, np. *Legionella* czy pneumokoków, z moczu. W działaniach terapeutycznych zawsze dążymy do zastosowania terapii celowanej opartej na wynikach badań mikrobiologicznych.

W jaki sposób powinno się leczyć chorych na COVID-19?

Leczenie jest oczywiście uzależnione od stanu klinicznego pacjenta. Wykorzystuje się szereg leków – od chlorochiny, leków przeciwwirusowych: oseltamiwiry, rybawiryny, remdesiwiry, lopinawiry z rytonawirem, przez glikokortykosteroidy po antybiotyki, m.in. azytromycynę a także w zależności od kliniki i badań mikrobiologicznych: β-laktamy, dalbawancynę. Można się zastanawiać, dlaczego stosuje się antybiotyki, skoro jest to choroba wirusowa. Wiemy, że SARS-CoV-2 powoduje zniszczenie tkanki płucnej, zatem sprzyja również nadkażeniom bakteryjnym. Wspomi-

nałam już o zakażeniach szpitalnych, które zdarzają się w trakcie hospitalizacji pacjentów w najcięższym stanie klinicznym. Musimy pamiętać również o tym, że makroliody oprócz działania przeciwbakteryjnego mają też działanie immunomodulacyjne, czyli kształtują odpowiedź przeciwzapalną – bardzo istotną w ciężkich postaciach COVID-19. Azytromycyna stosowana jest najczęściej w połączeniu z chlorochiną. Wielu badaczy wskazuje, że to połączenie jest szczególnie korzystne z punktu widzenia eliminacji wirusa. Azytromycyna osiąga bardzo wysokie stężenia w tkankach, co powoduje, że jest chętnie stosowana w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wewnątrzkomórkowe fakultatywnie lub obligatoryjnie – *Legionella*, *Chlamydia*. Chciałabym zwrócić uwagę na jeszcze jeden aspekt leczenia najcięższych chorych pacjentów. Pamiętajmy również o grzybach jako drobnoustrojach trudno hodowlanych, które mogą wywołać zakażenia uogólnione. Muszę powiedzieć, że dodatkowe stosowanie leków przeciwgrzybiczych na oddziałach intensywnej terapii u chorych na COVID-19 przynosi znakomite rezultaty. Mam na myśli takie leki jak echinokandyny, które pozwalają na prowadzenie pacjenta w bezpieczny sposób, nie powodując przy tym uszkodzenia wątroby czy nerek, jak to ma miejsce w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych. Chorzy na COVID-19 są pacjentami w immunosupresji. W zasadzie cały ich układ immunologiczny jest zaangażowany w walkę z wirusem. Lecząc ich, nie zawsze pamiętamy o grzybach, które kolonizują przewód pokarmowy, mogą translokować i powodować zakażenia tkanki płucnej. Dlatego monitorujemy pacjentów za pomocą antygenów mannanowych, które można identyfikować z krwi.

Co możemy i powinniśmy robić, aby unikać niepotrzebnych kontaktów ze szpitalem? Jak powstrzymać rozprzestrzenianie się łańcuchów epidemiologicznych?

Opierając się na swoich doświadczeniach jako przewodniczącej Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych, muszę podkreślić, że aby sprawnie kontrolować zakażenia, trzeba bardzo szybko wykryć drobnoustrój i następnie izolować osobę skolonizowaną – zakażoną. Taką zasadę stosujemy w walce z drobnoustrojami, do tej pory głównie bakteriami, które staramy się kontrolować w sposób skuteczny. Z wirusami jest bardzo podobnie. Nie ma innej metody ograniczenia np. zakażenia pandemii SARS-CoV-2 niż izolacja osób chorych aż do czasu uzyskania ujemnych wyników badań świadczących o statusie ozdrowieńca. Jednocześnie tak ważne jest, by tam gdzie jest to możliwe, unikać hospitalizacji oraz skracać czas ich trwania do niezbędnego minimum. W sytuacji przeciążenia szpitali ogromną liczbą chorych z objawami ciężkich zakażeń układu oddechowego, inne zakażenia, które przecież występu-

”

Podczas hospitalizacji bardzo istotnym elementem jest maksymalizacja czynności, jakie wykonujemy przy pacjencie w trakcie jednej wizyty. Dlatego bardzo dobrym rozwiązaniem są antybiotyki długodziałające, np. dalbawancyna, która może być stosowana w leczeniu zakażeń wywołanych drobnoustrojami Gram-dodatnimi, w tym MRSA

ją z normalną częstością, należy leczyć w miarę możliwości w warunkach ambulatoryjnych. W tej sytuacji wychodzą nam naprzeciw nowe antybiotyki, w szczególności długodziałające. Są dostępne leki – jak wspomniana wyżej dalbawancyna, których jednorazowe podanie zapewnia stężenie terapeutyczne w tkankach przez okres 14 dni! W tym czasie chory może pozostawać w domu, kontaktując się z lekarzem przez telefon lub Skype’a, nie narażając siebie ani innych na transmisję zakażenia. Osoby chore w łańcuchu epidemiologicznym odgrywają najważniejszą rolę. Główną drogą rozprzestrzeniania się wirusa jest droga kropelkowa. Ważne jest ograniczenie kontaktów, podczas których kropelki bogate w wirusy spadają na różnego rodzaju przedmioty. Później ich dotykamy i zanieczyszczonymi rękami możemy wprowadzić wirusa do własnego organizmu poprzez błony śluzowe jamy ustnej, nosa i oka, a także przenieść na innego człowieka, np. podając mu rękę. To są dwie najważniejsze drogi zakażenia i z tego wynika, w jaki sposób można kontrolować rozprzestrzenianie się wirusa. Właśnie poprzez izolację człowieka od człowieka. Ta izolacja w zależności od nasilenia problemu w społeczeństwie może być dłuższa lub krótsza. Obecnie mamy do czynienia z kilkutygodniową kwarantanną narodową, ale ona znacznie poprawiła statystyki zachorowań na koronawirusa. Do szpitali zgłaszają się pacjenci, którzy są zakażeni. Codziennie jest to kilka osób, ale nie setki czy tysiące jak w krajach, które nie wprowadziły takich ograniczeń lub wprowadziły je zbyt późno. Pamiętajmy, że każdy chory jest inkubatorem do zarażenia kilku następnych osób. Z kolei kilkadziesiąt tysięcy osób zarażonych koronawirusem oznacza całkowity paraliż służby zdrowia. Dlatego izolacja może nie jest tak ważna w przebiegu tej choroby, ale jest bardzo istotna dla kontroli zakażeń. Jest konieczna po to, aby każdemu choremu można było udzielić profesjonalnej, najbardziej skutecznej opieki medycznej. ■

”

Chorzy na COVID-19 są pacjentami w immunosupresji. W zasadzie cały ich układ immunologiczny jest zaangażowany w walkę z wirusem. Lecząc ich, nie zawsze pamiętamy o grzybach, które kolonizują przewód pokarmowy, mogą translokować i powodować zakażenia tkanki płucnej