



Narodowy
Program
Ochrony
Antybiotyków

AKTUALNOŚCI NARODOWEGO PROGRAMU OCHRONY ANTYBIOTYKÓW

Numer 2/2014

Raport Światowej Organizacji Zdrowia nt. Oporności Drobnoustrojów (kwiecień 2014) – wybrane najważniejsze wnioski nt. monitorowania antybiotykooporności bakterii

Opracowanie:

Anna Olczak-Pieńkowska, Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej,
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Oporność drobnoustrojów na antybiotyki jest coraz poważniejszym zagrożeniem dla zdrowia publicznego. Niebezpieczeństwo wynikające z rozpowszechniania się tego zjawiska staje się odczuwalne przez pacjentów i lekarzy otwartej i zamkniętej opieki zdrowotnej na całym świecie. Antybiotykooporność w codziennej praktyce skutkuje wyczerpaniem opcji terapeutycznych, utrudnianiem lub brakiem możliwości kontroli zakażeń, zwiększonym ryzykiem szerzenia się infekcji, wydłużaniem czasu trwania infekcji i czasu hospitalizacji pacjentów, większymi kosztami (finansowymi i społecznymi), a także wyższą śmiertelnością. W niektórych przypadkach śmiertelność jest nawet dwukrotnie wyższa w przebiegu zakażeń wywołanych przez antybiotykooporne bakterie w porównaniu do zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na antybiotyki.

WHO a aktualne zagrożenie antybiotykoopornością

Znaczenie problemu antybiotykooporności dostrzega Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*), która w kwietniu 2014 r. opublikowała dokument zatytułowany „Oporność drobnoustrojów na antybiotyki: raport podsumowujący monitorowanie antybioty-

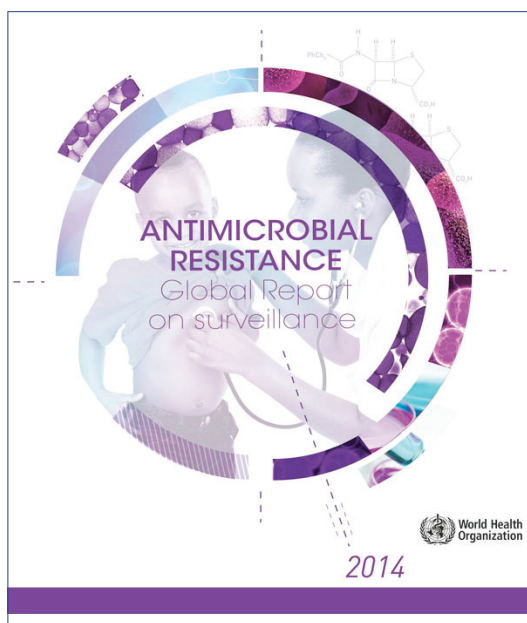
kooporności na świecie w 2014 r.” (*Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*). W raporcie podkreśla się, że problem antybiotykooporności jest na tyle poważny, że zagraża osiągnięciom współczesnej medycyny staliśmy się świadkami ery post-antybiotykowej, kiedy ponownie banalne infekcje mogą prowadzić do śmierci.

Najistotniejsze wnioski przedstawione w raporcie::

- Bardzo wysoki odsetek bakterii opornych na antybiotyki wśród powszechnie występujących gatunków bakteryjnych (np. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, czy *Staphylococcus aureus*) wywołujących najczęstsze szpitalne i pozaszpitalne zakażenia (zakażenia układu moczowego, zakażenia skóry i tkanki podskórnej, w tym miejsca operowanego, zakażenia krwi, czy zapalenia płuc) we wszystkich regionach WHO.
- Brakuje wiedzy na temat rozpowszechnienia najistotniejszych z punktu widzenia zdrowia publicznego patogenów alarmowych, standardów metodologicznych, wymiany i koordynacji informacji, ujednoliconych i skoordynowanych systemów monitorowania. Zakres monitorowania jest niewystarczający.



Oporność drobnoustrojów na antybiotyki osiągnęła alarmujący poziom w wielu regionach świata. Jednocześnie bieżący system monitorowania tego zjawiska jest niewystarczający. Istnieje pilna potrzeba poszerzenia i koordynacji współpracy w zakresie kontroli zjawiska antybiotykooporności. W raporcie rozważana jest możliwość wykorzystania doświadczeń długoterminowych programów kontroli gruźlicy, malarii, czy HIV i zastosowania podobnych rozwiązań w odniesieniu do monitorowania antybiotykooporności.



Wyniki pokazały, że w większości krajów brakuje krajowego rejestru danych nt. antybiotykooporności, w niektórych krajach dane pochodzą z kilku, w niektórych z pojedynczych systemów monitorowania. Wiele baz danych nt. antybiotykooporności opiera się na nielicznych zbiorach materiałów – liczba badanych szczepów poszczególnych gatunków bakterii nie przekraczała 30, dodatkowo nie ma wystarczającej pewności co do wiarygodności danych. Świadczy to o niewystarczającym zakresie krajowych sieci monitorowania antybiotykoopor-

ności oraz ograniczeniu możliwości wymiany informacji i wczesnego ostrzegania. Większość baz danych (pochodzących z pojedynczych systemów, czy zebrane z kilku systemów) obejmuje dane szpitalne. Brak reprezentatywności danych z monitorowania ogranicza możliwości interpretacji i porównywania wyników.

Monitorowanie antybiotykooporności – dane źródłowe

Aktualnie nie ma obowiązujących wytycznych odnośnie metodologii gromadzenia danych nt. antybiotykooporności. W większości krajów dane takie są fragmentaryczne – pochodzą z materiałów pobieranych od pacjentów w przebiegu ciężkich zakażeń, w tym najczęściej zakażeń szpitalnych, albo takich których terapia pierwszego wyboru okazuje się nieskuteczna. Takie systemy monitorowania nie obejmują wystarczająco materiałów z zakażeń pozaszpitalnych i w związku z tym skala rozpowszechnienia antybiotykooporności wśród pacjentów pozaszpitalnych jest niedoszacowana.

Konieczne jest pozyskanie pełnych danych nt. zasięgu problemu antybiotykooporności na świecie. W tym celu Światowa Organizacja Zdrowia zebrała dane ze 129 Krajów Członkowskich nt. monitorowania oporności i danych nt. zestawu 9-ciu wybranych, istotnych z punktu widzenia zdrowia publicznego kombinacji bakteria-lek przeciwbakteryjny. 114 krajów dostarczyło danych dla przynajmniej jednej z kombinacji (22 kraje dostarczyły danych dla wszystkich 9 kombinacji).

Zebrane dane wskazują również ewentualne niedostatki wiedzy, czy braki możliwości pozyskiwania danych krajowych nt. antybiotykooporności. Najwięcej danych krajowych udało się uzyskać z Regionu Europy i Regionów obydwu Ameryk, gdzie systemy monitorowania i wymiana informacji nt. antybiotykooporności obecne są najdłużej.

Aktualna sytuacja w zakresie antybiotykooporności wybranych bakterii

Aktualna sytuacja w zakresie antybiotykooporności wybranych bakterii

Informacje zbierane na potrzeby raportu pozyskane zostały na podstawie ankiety, w której pytano o oporność na środki przeciwbakteryjne najczęściej stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez 9 gatunków bakterii uznanych za najgroźniejsze. Wybrane gatunki bakterii stanowią czynnik etiologiczny zakażeń szpitalnych, pozaszpitalnych oraz zakażeń przenoszonych drogą pokarmową. Najistotniejsze wnioski przedstawia tabela 1 i 2.

Wysoki odsetek oporności *E. coli* i *K. pneumoniae* na cefalosporyny 3-ciej generacji oznacza, że leczenie ciężkich zakażeń o tej etiologii ograniczone zostaje do karbapenemów – leków ostatniej szansy w terapii ciężkich szpitalnych

Tabela 1. Najczęstsze czynniki etiologiczne i ich oporność w przebiegu szpitalnych i pozaszpitalnych zakażeń bakteryjnych.

Nazwa bakterii i mechanizmu oporności	Przykłady zakażeń	Liczba Krajów Członkowskich (spośród wszystkich 194), które dostarczają dane nt. oporności	Liczba regionów raportujących oporność $\geq 50\%$
<i>Escherichia coli</i>	Zakażenia dróg moczowych, zakażenia krwi		
- oporność na cefalosporyny 3-ciej generacji		86	5/6
- oporność na fluorochinolony		92	5/6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Zapalenie płuc, zakażenia krwi, zakażenia dróg moczowych		
- oporność na ceflosporyny 3-ciej generacji		87	6/6
- oporność na karbapenemy 3-ciej generacji		71	2/6
<i>Staphylococcus aureus</i>	Zakażenia ran, zakażenia krwi		
- oporność na metycylinę (MRSA)		85	5/6

i pozaszpitalnych zakażeń. Sytuacja jest niepokojąca, ponieważ terapia karbapenemami jest droga, ich dostępność może być ograniczona, a ich stosowanie może przyczyniać się do dalszego narastania antybiotykooporności. Dodatkowo większość krajów, która dostarczyła dane raportuje obecność szczepów *K. pneumoniae* opornych również na karbapenemy (odsetek opornych szczepów wynosi nawet do 54%). Niepokojący jest także brak rozpoznania tej sytuacji w wielu częściach świata.

Wśród szczepów *E. coli* wysoki poziom oporności na fluorochocholony oznacza ograniczenie dostępności terapii doustnej w powszechnych zakażeniach pozaszpitalnych takich jak np. zakażenia układu moczowego.

Wysoki wskaźnik opornych na metycylinę gronkowców złocistych (MRSA – ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) oznacza, że terapia podejrzanych lub potwierdzonych ciężkich przypadków zakażeń gronkowcowych, tj. np.

Tabela 2. Najczęstsze czynniki etiologiczne zakażeń pozaszpitalnych.

Nazwa bakterii i mechanizmu oporności	Przykłady zakażeń	Liczba Krajów Członkowskich (spośród wszystkich 194), które dostarczają dane nt. oporności	Liczba regionów raportujących oporność $\geq 50\%$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie ucha		
- niewrażliwy lub oporny na penicylinę		67	6/6
Niedurowe <i>Salmonella</i>	Biegunka, zakażenia krwi		
- oporność na fluorochinolony		68	3/6
<i>Shigella spp.</i>	Biegunka („czerwonka bakteryjna”)		
- oporność na fluorochinolony		35	2/6
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	Rzeżączka		
- oporność na cefalosporyny 3-ciej generacji		42	3/6

powszechne zakażenia skóry, czy miejsca operowanego musi w większości opierać się na lekach drugiego wyboru, a standardowa profilaktyka lekami pierwszego rzutu w zabiegach ortopedycznych czy chirurgicznych może być w wielu regionach niewystarczająca. Niestety terapia lekami drugiego wyboru zakażeń *S. aureus* również jest droga, może wiązać się z ciężkimi działaniami niepożądanymi, wymagającymi szczególnego monitorowania stanu pacjenta, dodatkowo zwiększając koszty.

Wśród szczepów *S. pneumoniae* odnotowuje się obniżoną wrażliwość na penicylinę we wszystkich regionach WHO, w niektórych z nich sięgającą nawet 50%. Sposób raportowania zjawiska ograniczonej wrażliwości i oporności na penicylinę, a także standardy laboratoriów w tym zakresie nie są jednoznaczne pomiędzy różnymi krajami, dlatego zasięg problemu i jego znaczenie dla pacjentów nie są jasne. Ze względu na duże zagrożenie inwazyjną chorobą pneumokokową (np. zapalenie płuc z bakteriami, czy zapalenie opon mózgowo rdzeniowych), zwłaszcza wśród dzieci i osób starszych, niezwykle istotne jest udoskonalenie monitorowania oporności *S. pneumoniae* na penicylinę.

Raportowane poziomy oporności na fluorochinolony dwóch podstawowych czynników etiologicznych biegunki bakteryjnej u ludzi: salmonellozy (NTS-nontyphoidal *Salmonella*) i czerwonki (*Shigella species*) były niższe niż w przypadku *E. coli*. Niestety brakuje informacji nt. rozpowszechnienia tego zjawiska w szczególności na obszarach, gdzie stanowi poważny problem zdrowia publicznego. Wysoka oporność szczepów NTS odnotowana w niektórych raportach jest szczególnie niebezpieczna ponieważ wiąże się ją ze znacznie gorszymi wynikami terapeutycznymi.

Narastający problem stanowi również spadek wrażliwości *N. gonorrhoeae* na cefalosporyny 3-ciej generacji. Z tego powodu w 36 krajach zweryfikowano wytyczne stosowania leków ostatniej szansy w terapii rzeżączki. Niestety w krajach z wysokimi wskaźnikami zachorowalności, gdzie odsetek szczepów opornych może być wysoki, monitorowanie oporności *N. gonorrhoeae* jest niewystarczające.

Zdrowotne i ekonomiczne znaczenie zjawiska antybiotykooporności

Na potrzeby raportu dokonano przeglądu literatury naukowej opartej na faktach nt. zdrowotnych i ekonomicznych

efektów zakażeń wywołanych przez odporne szczepy *E. coli*, *K. pneumoniae* i MRSA. U pacjentów z zakażeniem wywołanym przez bakterie odporne na konkretne antybiotyki odnotowano wyższe ryzyko gorszych wyników terapeutycznych, wyższą śmiertelność oraz wyższe zużycie zasobów opieki zdrowotnej w porównaniu do pacjentów zakażonych tymi samymi patogenami jednak nie dysponującymi mechanizmami oporności. Brak wystarczających danych uniemożliwia szczegółowe oszacowanie społecznego i ekonomicznego znaczenia całkowitej utraty skuteczności terapii w efekcie nabycia oporności na wszystkie dostępne leki.

Antybiotykooporność w hodowlach zwierząt i żywności

Monitorowanie antybiotykooporności wśród drobnoustrojów pochodzących z żywności i znaczenie tego zjawiska zarówno w medycynie ludzkiej i weterynarii są niewystarczające. Brakuje ujednoczonych wytycznych międzynarodowych. Wielosektorowe podejście do walki z antybiotykoopornością wymaga skoordynowania działań w zakresie monitorowania oporności wśród bakterii pochodzących z żywności i przenikających do łańcucha pokarmowego. Zintegrowany system monitorowania antybiotykooporności powinien umożliwiać porównanie danych nt. rozpowszechnienia zjawiska antybiotykooporności w hodowlach zwierzęcych, wśród drobnoustrojów pochodzących z żywności, w produktach żywnościowych i wśród ludzi.

Dalsze kroki

Raport wykazał ogromne ograniczenia w monitorowaniu antybiotykooporności i pilną potrzebę współpracy na poziomie międzynarodowym. W odpowiedzi na zagrożenie związane ze zjawiskiem antybiotykooporności Światowa Organizacja Zdrowia opracowuje plan działania, na który składają się:

- opracowanie narzędzi i procedur monitorowania antybiotykooporności u ludzi, a także monitorowania w hodowli zwierząt i łańcuchu pokarmowym,
- opracowanie strategii monitorowania zjawiska antybiotykooporności i jego konsekwencji zdrowotnych i ekonomicznych,
- współpraca z sieciami i ośrodkami, które zajmują się monitorowaniem zjawiska antybiotykooporności oraz wzmocnienie systemu monitorowania na poziomie regionalnym i globalnym.



Antybiotykooporność stanowi zagrożenie dla zdrowia publicznego na całym świecie i wymaga podjęcia stanowczych działań na poziomie rządów, a także kampanii społecznych propagujących wiedzę nt. racjonalnej antybiotykoterapii. Monitorowanie antybiotykooporności dostarczające wiarygodnych danych powinno być podstawą strategii walki z antybiotykoopornością i planowania działań w obszarze zdrowia publicznego.

Podsumowanie

W omówionym powyżej dokumencie Światowa Organizacja Zdrowia po raz pierwszy oficjalnie ogłasza, że ze względu na dramatyczną w skali światowej sytuację w zakresie antybiotykooporności drobnoustrojów, istnieje wysokie ryzyko nastania ery postantybiotykowej. Obserwujemy nie spotykaną dysproporcję pomiędzy tempem narastania tego zjawiska oraz zwiększaniem zapotrzebowania na nowe leki, a możliwościami pozyskania nowych środków przeciwbakteryjnych. Raport wywołuje ogromny niepokój i jest szeroko

komentowany w publikacjach naukowych i w mediach, również w Polsce. W Polsce walka z problemem antybiotykkooporności podejmowana jest m.in. w ramach powołanego w 2004 r. przez Ministra Zdrowia Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (NPOA) realizowanego przez ekspertów Narodowego Instytutu Leków. W ramach NPOA m.in. monitoruje się mechanizmy antybiotykkooporności, opracowywane są rekomendacje profilaktyki i terapii zakażeń zgodnie z zaleceniami światowych wytycznych opartych o medycynę faktów (EBM – ang. Evidence-based medicine), prowadzone są szkolenia i warsztaty dla profesjonalistów medycznych, konsultacje bieżących problemów epidemiologicznych wynikających z narastania zjawiska antybiotykkooporności, podejmowane są działania edukacyjne promujące zasady racjonalnej antybiotykoterapii, dokonywane są analizy zużycia antybiotyków. W związku z dynamiką zjawiska antybiotykkooporności wszystkie wymienione działania nabierają coraz większego znaczenia i wymagają coraz większego zaangażowania.

Biuletyn sfinansowany ze środków będących
w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.:
„Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”

