

W obecnym przeglądzie Anti-Infective News prezentujemy Państwo trzy doniesienia przedstawione w Wiedniu podczas 27. Kongresu ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases). ECCMID jest największym międzynarodowym wydarzeniem kongresowym poświęconym mikrobiologii klinicznej i chorobom zakaźnym. Spośród ponad 5000 zgłoszonych w tym roku abstraktów około 70% przyjęto do wystąpień w sesjach głównych oraz plakatowych (plakaty i e-postery). W 27. kongresie (22–25 kwietnia 2017 r.) wzięło udział ponad 12 000 uczestników z 123 krajów. Sesjom przewodniczyło ponad 500 wybitnych liderów opinii w dziedzinie zakażeń. Wśród sesji wykładowych znalazło się 10 *keynote lecture*, 20 wydarzeń typu *meet-the-expert*, 57 sympozjów i ponad 200 wykładów.

Dodatkowo zachęcamy do lektury artykułu dotyczącego wiedzy i postaw Polaków wobec antybiotykoterapii, opublikowanego w pierwszej połowie 2017 roku w czasopiśmie „PLOS ONE”. Mazińska i wsp. wskazują na konieczność zintensyfikowania działań edukacyjnych w tym obszarze, zwłaszcza w internecie.

CZY ANTYBIOTYKOTERAPIA SKOJARZONA ZAKAŻEŃ KRWI WIĄŻE SIĘ Z WIĘKSZYMI KORZYŚCIAMI DLA PACJENTA NIŻ MONOTERAPIA?

23 kwietnia w czasie 27. kongresu ECCMID w Wiedniu mieliśmy możliwość zapoznania się z dwoma doniesieniami dotyczącymi opublikowanego równolegle w „The Lancet Infectious Diseases” artykułu z danymi z międzynarodowego badania INCREMENT⁽¹⁾.

Nowe badania rzucają światło na leczenie zakażeń krwi w zależności od stratyfikacji chorych do grup wysokiego lub niskiego ryzyka zgonu. Nowe podejście do leczenia wiąże się z mniejszymi działaniami ubocznymi i umożliwia racjonalne stosowanie antybiotyków „ostatniej szansy”.

Czy skojarzona antybiotykoterapia zakażeń krwi wiąże się z większymi korzyściami dla pacjenta niż monoterapia? Mamy cztery powody, dla których stosujemy politerapię antybiotykami w zakażeniach:

1. zapobieganie wystąpieniu oporności na antybiotyki u pacjentów z infekcjami trudnymi do wyleczenia, takimi jak gruźlica lub zakażenia związane z wytwarzaniem biofilmu leczone rifampicyną czy fosfomycyną;
2. przyczyny związane bezpośrednio z klasą zastosowanych antybiotyków (np. osłabieniem odczynu zapalnego przez makrolidy)⁽²⁾;
3. wystąpienie efektu synergii politerapii antybiotykami;
4. dążenie do zwiększenia spektrum działania antybiotykoterapii, a w efekcie minimalizowanie ryzyka pomyłki terapeutycznej w terapii pierwszego rzutu.

Jak jednak wiemy, poszerzanie spektrum nie zawsze jest korzystne – nie tylko z punktu widzenia racjonalnej gospodarki antybiotykowej (*stewardship*), lecz również indywidualnie dla pacjenta⁽³⁾.

W 2011 roku Kett i wsp. opublikowali wyniki prospektywnego kohortowego badania, w którym stwierdzili, że mająca uzasadnienie i oparcie w wytycznych potrójna antybiotykoterapia szpitalnego zapalenia płuc wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu⁽⁴⁾. Rozwiązaniem tego paradoksu jest deeskalacja terapii, a więc jej rewizja (zazwyczaj trzeciego dnia od rozpoczęcia antybiotykoterapii, kiedy widać jej efekty kliniczne oraz znane są wyniki badań mikrobiologicznych)^(3,5).

Niemniej nie wszystkie sytuacje kliniczne mogą być przedmiotem rewizji antybiotykoterapii i jej ograniczenia. Flagowym przykładem są zakażenia krwi wywołane przez wytwarzające karbapenemazy szczepy *Enterobacteriaceae* (*carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*, CPE). W tych przypadkach śmiertelność spada u pacjentów poddawanych terapii skojarzonej dwoma lub trzema antybiotykami z powodu ciężkich zakażeń szczepami *Klebsiella pneumoniae* wytwarzającymi karbapenemazy (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*, KPC) w porównaniu z monoterapią^(1,6).

Czy zatem wszyscy pacjenci z infekcjami krwi wywołanymi przez bakterie odporne na karbapenemy powinni otrzymywać celowaną antybiotykoterapię skojarzoną?

Odpowiedzi na to pytanie dostarczają dwa doniesienia przedstawione podczas 27. kongresu ECCMID w Wiedniu oraz równolegle opublikowana w „The Lancet Infectious Diseases” praca Gutiérrez-Gutiérrez i wsp.⁽¹⁾

Profesor Jesús Rodríguez-Baño, prezydent elekt Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii i Chorób Zakaźnych, oraz dr Zaira Palacios Baena przedstawili wyniki z 37 szpitali w 12 krajach obejmujące 437 chorych z infekcjami krwi wywołanymi przez CPE, stanowiącymi przyczynę śmierci około połowy pacjentów z takimi zakażeniami.

Pacjenci z infekcjami krwi mogą uniknąć terapii skojarzonej co najmniej dwoma antybiotykami, jeśli zaistnieją dwie przesłanki: jak najszybsze podanie właściwego antybiotyku i niskie ryzyko zgonu. Monoterapia u tych pacjentów zmniejsza ryzyko niekorzystnych efektów ubocznych, a także prawdopodobieństwo rozwinięcia się oporności wśród szczepów *Enterobacteriaceae* (CPE). Jednocześnie autorzy wskazują, że antybiotykoterapia skojarzona jest lepsza niż monoterapia u pacjentów z zakażeniami krwi wywołanymi przez CPE przy wysokim ryzyku zgonu. U tych chorych terapia skojarzona zmniejszyła ryzyko zgonu o połowę. W przypadku pacjentów z niskim ryzykiem zgonu brak takiego efektu.

Z badania INCREMENT wynika także, że można uniknąć stosowania karbapenemów – uznawanych za leki ostatniej szansy – w leczeniu zakażeń krwi wywołanych przez *Enterobacteriaceae* wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (*extended-spectrum β -lactamases*, ESBL-E).

Zespół Gutiérrez-Gutiérrez opracował, zwalidował i opisał skalę INCREMENT-CPE, pozwalającą na szacowanie ryzyka zgonu u pacjentów z zakażeniami krwi wywołanymi przez CPE. Publikacja na ten temat ukazała się w 2016 roku w „Mayo Clinic Proceedings”⁽⁷⁾. Ocena ryzyka zgonu pacjenta INCREMENT-CPE oparta jest na pięciu zmiennych:

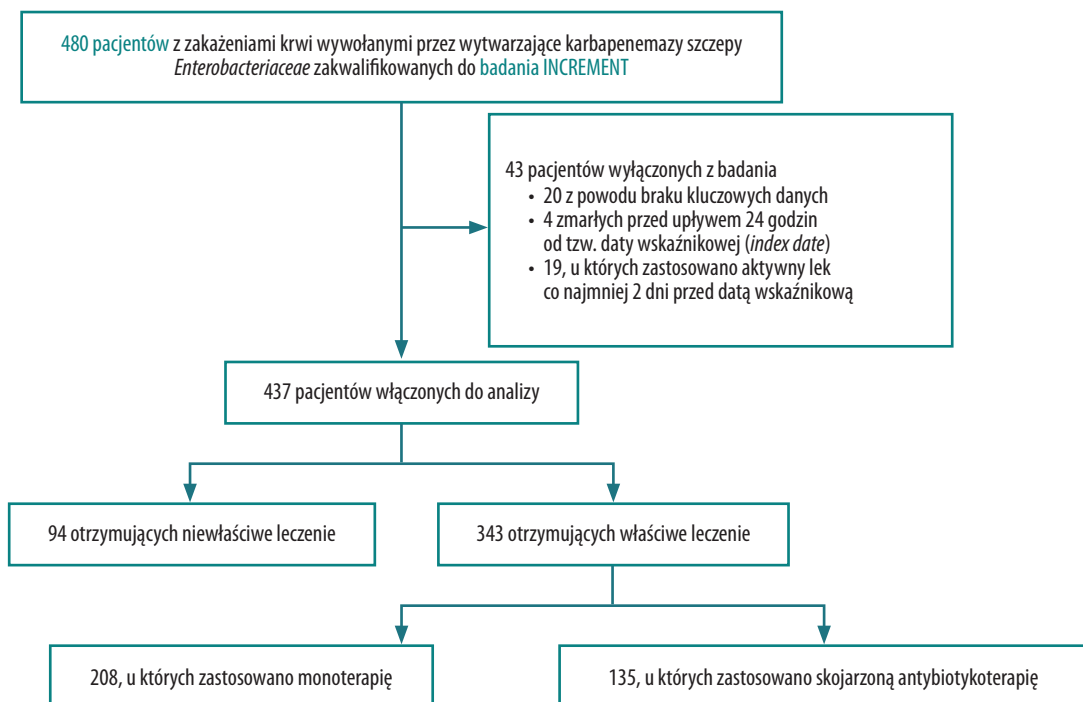
1. ciężka sepsa lub wstrząs (5 pkt);
2. wynik co najmniej 6 pkt w skali Pitt (4 pkt);
3. wskaźnik współchorobowości Charlson (*Charlson comorbidity index*) 2 lub więcej (3 pkt);
4. źródło zakażenia krwi inne niż układ moczowy i drogi żółciowe (3 pkt);
5. niewłaściwe leczenie empiryczne lub wcześniejsze celowane (2 pkt).

W obecnym badaniu użyto narzędzia INCREMENT-CPE, aczkolwiek pominięto w analizie pkt 5 (niewłaściwe leczenie empiryczne lub wcześniejsze celowane). Niskie ryzyko zgonu w skali INCREMENT-CPE dotyczy pacjentów w wyniku 0–7 pkt, wysokie ryzyko zgonu – 8–15 pkt.

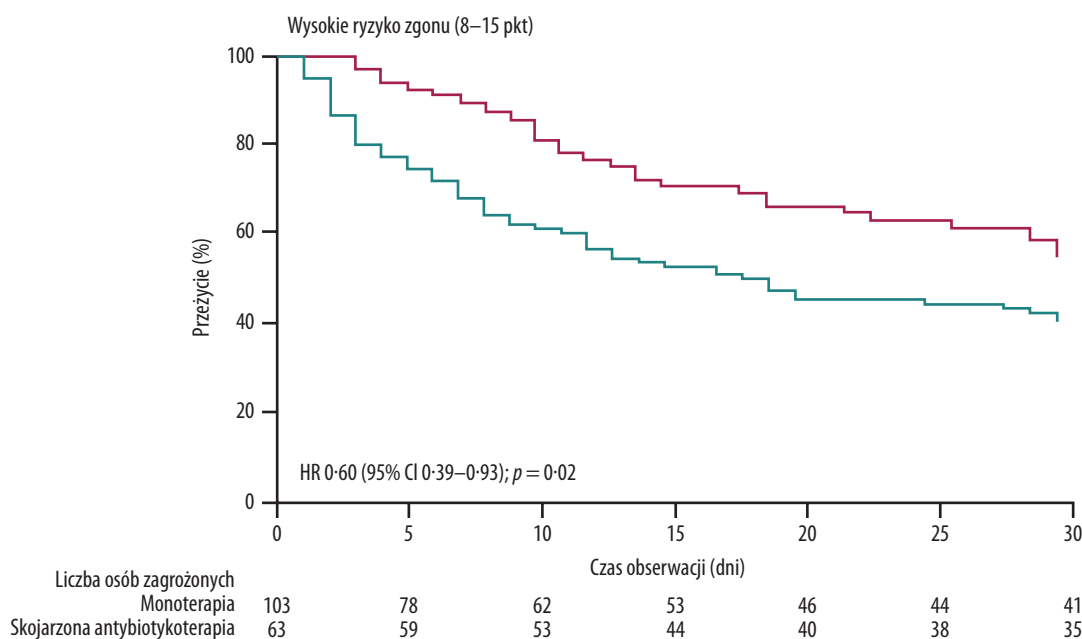
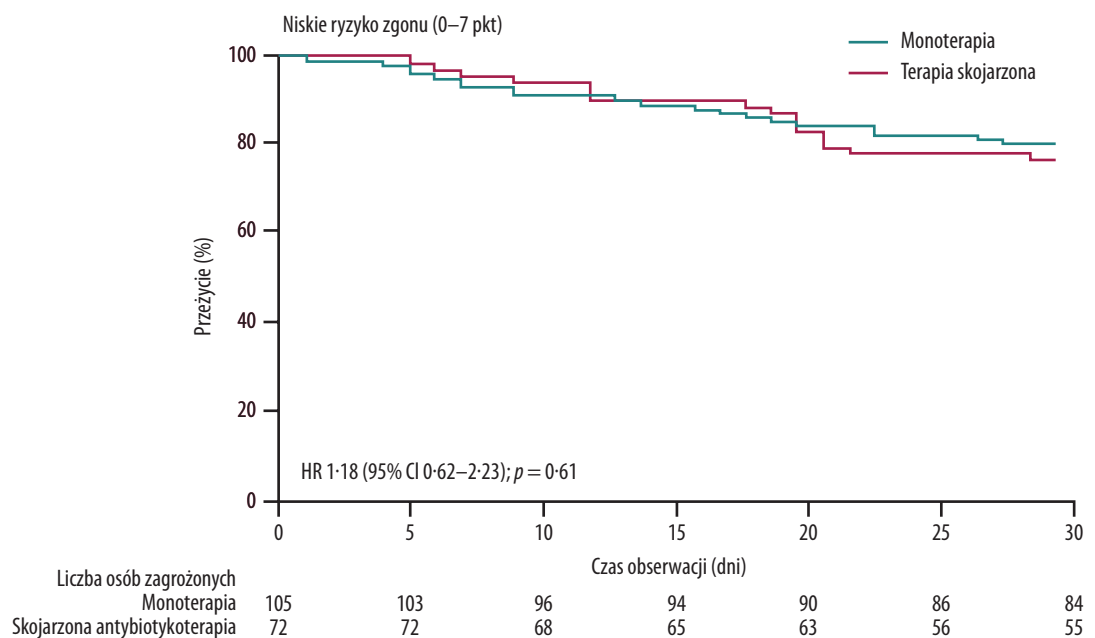
Wyniki badania przedstawianego na ECMMID 2017 są zbieżne z metaanalizą Kumara i wsp. opublikowaną w 2010 roku⁽⁸⁾ – terapia skojarzona zakażeń bakteryjnych była skuteczniejsza w grupie pacjentów ze śmiertelnością 25%. U pacjentów w grupie niskiego ryzyka zgonu (15%) lepsze wyniki uzyskano, stosując monoterapię. Nie zaobserwowano różnic w przypadku śmiertelności w przedziale 15–25%.

Oczywistą konkluzją badaczy, która wybrzmiała wyraźnie w czasie 27. ECMMID w Wiedniu, było stwierdzenie, że dobra stratyfikacja chorych z zakażeniami krwi do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka zgonu pozwala na lepszy dobór terapii, przy czym nie zawsze musi to być antybiotykoterapia skojarzona.

Przy rozprzestrzeniającej się antybiotykoodporności powinniśmy stosować antybiotyki racjonalnie – u tak wielu, jak potrzeba, i tak niewiele, jak to możliwe. Taka konkluzja pociąga za sobą indywidualne podejście do pacjenta – czy antybiotykoterapia skojarzona, a jeśli tak, to jaka? Narzędzia takie jak skala INCREMENT-CPE, proste i szybkie do zastosowania, pomagają w indywidualizowaniu terapii, a w przyszłości mogą być uzupełnione o narzędzia diagnostyczne związane z patogenami i pozwalające na lepszą ocenę samej terapii⁽⁹⁾.



282 Ryc. 1. Pacjenci z zakażeniami krwi wywołanymi przez wytwarzające karbapenemazy szczepy *Enterobacteriaceae* w badaniu INCREMENT



Ryc. 2. Monoterapia w porównaniu ze skojarzoną antybiotykoterapią
HR = współczynnik ryzyka (hazard ratio)

Abstrakt nr: #OS0456, zaprezentowany przez Prof. Rodrígueza-Baño w czasie sesji „Treatment and mortality related with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*” (godz. 14.30–15.30); wykład wygłoszony w sobotę 23 kwietnia, Sala F.

Abstrakt nr: #EP0429, zaprezentowany przez Dr Zairę Palacios Baenę w czasie sesji „Gram-negative bacteraemia: risk factors, prophylaxis and treatment” (godz. 13.30–14.30); e-poster i prezentacja ustna przedstawione w sobotę 23 kwietnia, Arena 6.

Piśmiennictwo

1. Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M *et al.*; REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators: Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W *et al.*: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304–377.
3. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM *et al.*: Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e51–e77.
4. Kett DH, Cano E, Quartin AA *et al.*; Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators: Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 181–189.
5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M *et al.*: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61–e111.
6. Daikos GL, Tsalousi S, Tzouveleki LS *et al.*: Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2322–2328.
7. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M *et al.*; Investigators from the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Group: A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 1362–1371.
8. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S *et al.*: A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38: 1651–1664.
9. Deurenberg RH, Bathoorn E, Chlebowicz MA *et al.*: Application of next generation sequencing in clinical microbiology and infection prevention. *J Biotechnol* 2017; 243: 16–24.

NOWE METODY DIAGNOSTYCZNE UMOŻLIWIĄJĄ IDENTYFIKACJĘ BAKTERII OPORNYCH NA ANTYBIOTYKI OSTATNIEJ SZANSY

ECMMID 2017 przyniósł wiele ciekawych doniesień, wśród nich prezentowane 24 kwietnia „Rapid detection and discrimination of plasmid- and chromosome-mediated resistance to polymyxins in *Enterobacteriaceae* using MALDI-TOF”. Autorzy wskazują na możliwość szybkiej i dokładnej identyfikacji bakterii opornych na antybiotyki, także „ostatniej szansy”, przy wykorzystaniu spektrometrów masowych dostępnych w większości szpitali.

Autorzy cytowanego badania zajęli się przede wszystkim szczepami *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* z rodziny *Enterobacteriaceae*, które odpowiadają za zakażenia układu pokarmowego, moczowego i oddechowego (zapalenia oskrzeli i płuc), a także za zakażenia krwi (sepsa).

Wiele szczepów bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* wytworzyło mechanizmy oporności na większość antybiotyków (ESBL, CPE). Zwiększająca się oporność bakterii na antybiotyki beta-laktamowe, a nawet karbapenemy doprowadziła do coraz częstszego stosowania polimyksyn. Ostatnie lata przyniosły jednak doniesienia również o bakteriach opornych na kolistynę.

Oporność na kolistynę powstaje w dwóch mechanizmach – kodowanym chromosomowo i kodowanym plazmidowo. Drugi z nich jest istotny z punktu widzenia klinicysty, ponieważ umożliwia transfer oporności nie tylko wewnątrzgatunkowo, lecz również międzygatunkowo. Dla pacjentów hospitalizowanych mechanizm ten wiąże się z ryzykiem rozprzestrzeniania się „antybiotykooporności wewnątrzszpitalnej”, w tym także na kolistynę. Najprostszymi, a zarazem skutecznymi metodami ograniczenia szpitalnego rozprzestrzeniania się oporności na antybiotyki „ostatniej szansy” jest izolowanie pacjentów zakażonych szczepami opornymi na te antybiotyki.

Szczepy *Enterobacteriaceae* odporne na kolistynę (*MCR-1* producing *Enterobacteriaceae*, plasmid-encoded phosphoethanolamine transferase) opisano w 2016 roku, już wtedy jako zjawisko globalne. Autorzy dążą do opracowania metod diagnostycznych umożliwiających szybką identyfikację szczepów opornych na kolistynę oraz różnicowania oporności na kodowaną chromosomowo i plazmidowo.

Przy użyciu spektrometru masowego zbadano 130 kultur bakteryjnych. Szukano zmian wywołanych w lipidzie A liposacharydu, które są charakterystyczne dla bakterii opornych na kolistynę (w mechanizmie chromosomowym i plazmidowym). Dodatkowo wykazano, iż można w ten sposób jednoznacznie zidentyfikować bakterie, u których oporność przenoszona jest plazmidowo. Proponowana metoda diagnostyczna jest (i) tania (spektrometria masowa staje się coraz powszechniejsza w laboratoriach szpitalnych, a sam koszt badania wynosi ok. 1 USD) i (ii) szybka (wynik uzyskuje się już po 15 minutach).

Abstrakt nr: OS0558D, „Rapid detection and discrimination of plasmid- and chromosome-mediated resistance to polymyxins in *Enterobacteriaceae* using MALDI-TOF”, zaprezentowany przez dra Laurenta Dorteta (South Paris University, Francja, Imperial College London, Wielka Brytania) w poniedziałek 24 kwietnia (godz. 10.00), Sala J. Badanie sfinansował Wellcome Trust (ISSF) w ramach nagrody Confidence in Concept.

OKOŁOWSZCZEPOWE ZAKAŻENIA KOŚCI LECZONE ANTYBIOTYKOTERAPIĄ, W TYM Z UŻYCIEM KLINDAMYCYNY: WYNIKI LECZENIA I OCENA STOSUNKU RYZYKA DO KORZYŚCI

Optymalne leczenie okołowszczepowych zakażeń kości (*orthopaedic devices infections*, ODI) obejmuje leczenie chirurgiczne oraz przeciwbakteryjne. Klindamycyna, antybiotyk z grupy linkozamidów wykazujący dobrą penetrację do kości, mógłby stanowić alternatywę dla dotychczas stosowanych środków. Niestety, dane potwierdzające zasadność jego użycia pozostają niewystarczające. Podstawowym celem badania była ocena możliwości stosowania klindamycyny w leczeniu ODI oraz oszacowanie stosunku ryzyka do korzyści przy zastosowaniu tego leku.

Badanie kohortowe przeprowadzono we francuskim centrum specjalizującym się w leczeniu zakażeń kości i stawów. Decyzje dotyczące ustalenia rozpoznania i dalszego leczenia ODI były koordynowane przez wielodyscyplinarny zespół. Do bazy danych prospektywnie włączano każdego pacjenta znajdującego się pod opieką zespołu. W badaniu ujęto wszystkie przypadki ODI wywołane patogenami wrażliwymi na klindamycynę (*Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp. i *Propionibacterium* sp.) leczone w latach 2011–2012. Analizie opisowej oraz porównawczej poddano dane zgromadzone w komputerowych bazach dokumentacji medycznej pacjentów.

Mediana wieku badanych wynosiła 68,5 (rozstęp ćwiartkowy, *interquartile range*, IQR 61–77) roku. W grupie badanej znalazło się 54 (63%) mężczyzn, 20% stanowili palacze, a 8% osoby nadużywające alkoholu. Spośród 231 pacjentów leczonych z powodu zakażenia kości i stawów 54 osoby zostały wyłączone z badania z powodu krwiopochodnego zakażenia stawów, a 40 kolejnych z powodu naturalnej oporności patogenu na klindamycynę. Ogółem rzecz biorąc, badaniem objęto 137 pacjentów, z których 63,8% stanowili mężczyźni ($n = 113$). Średni wiek w grupie badanej wynosił 58,4 ($\pm 1,6$) roku; 8,5% stanowili pacjenci z cukrzycą ($n = 15$), u 10,2% występowały zmiany złośliwe ($n = 18$), u 12,4% otyłość ($n = 22$), u 6,2% niewydolność nerek ($n = 11$), u 15,8% niewydolność serca ($n = 28$). Średni wskaźnik Charlsona wynosił 2,40 ($\pm 0,15$). Wszyscy pacjenci zostali poddani przynajmniej jednej operacji (jedno- lub dwuetapowa rewizja implantu, usunięcie wszczepu i/bądź opracowanie miejsca wokół). Spośród wszystkich wszczepów 37,3% stanowiły endoprotezy, 39% implanty do osteosyntezy, 14,1% implanty kręgosłupowe, 9,6% inne. Trzydziestu ośmiu pacjentów było leczonych wyłącznie klindamycyną bądź w ramach leczenia skojarzonego. U pozostałych 99 pacjentów zastosowano inny antybiotyk.

Autorzy nie stwierdzili istnienia różnicy istotnej statystycznie pomiędzy dwiema grupami w odniesieniu do chorób współistniejących i typów ODI. W odniesieniu do czynnika chorobotwórczego odnotowano mniej przypadków zakażenia *Staphylococcus* w grupie leczonej klindamycyną: 55,2% ($n = 21$) vs 87,9% ($n = 87$) ($p < 0,001$).

Zakażenia wywołane *Propionibacterium* sp. i leczone klindamycyną stanowiły 23,7% ($n = 9$), lecz nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy dwiema grupami w odniesieniu do tego patogenu. Mediana dziennej dawki klindamycyny wynosiła 1800 mg, a mediana długości leczenia 78 dni. Po zakończeniu okresu obserwacji (mediana 24,3 miesiąca) u 65,8% ($n = 25$) pacjentów leczonych klindamycyną uzyskano wyleczenie bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 15,8% ($n = 6$) zgłaszało działania uboczne, na skutek których u 3 pacjentów konieczne było przerwanie leczenia klindamycyną, u 10,5% ($n = 4$) wystąpił nawrót zakażenia lub reinfekcja, a jeden z pacjentów zmarł w wyniku powikłań zakażenia. Z dwoma pacjentami utracono kontakt umożliwiający kontynuowanie obserwacji.

Podsumowując uzyskane wyniki, autorzy stwierdzają, że wskazują one na zasadność stosowania doustnej formy klindamycyny w leczeniu ODI: u ponad 80% pacjentów uzyskano całkowite wyleczenie, a przypadki konieczności odstawienia leku były rzadkie. Stosunek korzyści do ryzyka w przebadanej populacji pacjentów wydaje się korzystny⁽¹⁾.

Bart G *et al.*: Bone device infections treated with antibiotic therapy including clindamycin: patients outcome and risk/benefit ratio in real life care. Abstrakt przedstawiony na 27. kongresie ECCMID w sesji plakatowej (25 kwietnia, godz. 12:30–13:30, oznaczony jako P 1807).

WYNIKI BADANIA DOTYCZĄCEGO WIEDZY I POSTAW POLAKÓW WOBEC ANTYBIOTYKOTERAPII

W pierwszej połowie 2017 roku czasopismo „PLOS ONE” opublikowało wyniki badania dotyczącego wiedzy i postaw Polaków wobec antybiotykoterapii. Autorki badania postawiły sobie za cel również odpowiedź na pytanie, czy Europejski Dzień Wiedzy o Antybiotykach zmienia postawy społeczeństwa wobec antybiotykoterapii.

Oporność na antybiotyki stanowi globalny problem i monitorowanie postaw społecznych względem antybiotykoterapii jest częścią strategii wobec rosnącej oporności.

W badaniu ankietowym prowadzonym w latach 2009–2011 (w 5 etapach) wzięło udział ponad 5000 respondentów. Duża część badanych (38%) stosowała antybiotyki w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie. Większość z nich (90%) została zastosowana z rekomendacji lekarskiej, 3% respondentów nabyło i zastosowało antybiotyk bez recepty. Około 40% respondentów oczekiwało, że lekarz zaleci antybiotyk również w przypadku grypy i chorób grypopodobnych. Czterech na pięciu ankietowanych posiadało wiedzę o bakteriobójczym działaniu antybiotyków, z drugiej strony wysoki odsetek (60%) uważał, że antybiotyki zwalczają wirusy. Grupa lekarzy, farmaceutów i pielęgniarek była uznawana za najbardziej wiarygodne źródło informacji o antybiotykach. W piątym etapie badania mniej więcej połowa respondentów (48%), którzy zetknęli się z informacjami o antybiotykach w poprzednich 12 miesiącach, zadeklarowała, że uzyskane informacje zmieniły ich postawy względem antybiotyków (mniejszy odsetek stosował antybiotyki z powodu przeziębienia, więcej osób deklarowało przyjęcie wszystkich dawek antybiotyku, zmniejszył się odsetek badanych oczekujących przepisania antybiotyku z powodu przeziębienia i grypy). W opinii Mazińskiej i wsp. dowodzi to skuteczności i potrzeby prowadzenia działań edukacyjnych (zwłaszcza w internecie – podkreślono, że 30% populacji ma dostęp do co najmniej jednej sieci społecznościowej).

Małgorzata Pachecka

Piśmiennictwo

1. Mazińska B, Strużycka I, Hryniewicz W: Surveys of public knowledge and attitudes with regard to antibiotics in Poland: did the European Antibiotic Awareness Day campaigns change attitudes? PLoS One 2017; 12: e0172146. DOI: 10.1371/journal.pone.0172146.