

**ANALIZA ZUŻYCIA WYBRANYCH
ANTYBIOTYKÓW W DDD/100 OSOBODNI
w szpitalach Copernicus Podmiot
Leczniczy Sp. z o.o. w latach 2016-2020.**

Ewa Michnowska, Gabriela Pierzynowska

Zespół Kontroli Zakazzeń Szpitalnych

Zespół ds Antybiotykoterapii

Zespół Kontroli ds. Zakażeń Szpitalnych i Zespół ds. Antybiotykoterapii we współpracy z Zespołem Farmaceutów z Zespołu Aptek Szpitalnych dokonał analizy zużycie wybranych antybiotyków w kolejnych latach w obu szpitalach COPERNICUS Podmiot Leczniczy w Gdańsku. Dane zaprezentowano przy użyciu DDD/100 osobodni.

Pojęcie Dawki Dobowej Definiowanej (DDD, ang. Daily Defined Dose) definiowane jest jako przypuszczalna średnia dobowo podtrzymująca dawka leku podawana osobie dorosłej (70 kg) w terapii podstawowego wskazania tego leku (i przy określonej drodze podania). DDD jest dawką umowną, ustalaną na podstawie dostępnych danych nt. dawek danego leku stosowanych w różnych krajach i stanowi uśrednioną dawkę leku liczoną na podstawie wielkości dawek najczęściej stosowanych.

DDD jest parametrem umożliwiającym analizę trendów czasowych zużycia różnych grup leków i w różnych regionach. Prezentacja zużycia leków jako DDD w przeliczeniu na konkretną grupę osób pokazuje częstotliwość przyjmowania tych leków w analizowanej populacji. Zastosowanie tej miary znosi błąd porównania zużycia leków w jednostkach wagowych wynikający z różnych wielkości stosowanych dawek w przypadku różnych substancji. Metodologia DDD umożliwia porównanie poziomu zużycia leków pomiędzy różnymi krajami, regionami i ośrodkami.

Fluorochinolony

Na przełomie kwietnia i maja 2017 roku przeniesiono w ramach Polityki Antybiotykowej antybiotyki z grupy **fluorochinolonów** do II grupy antybiotyków czyli leków wydawanych z Apteki Szpitalnej po akceptacji lekarza mikrobiologa/ farmakologa klinicznego i Dyrektora ds. Medycznych. Wspomniane działanie miało na celu przede wszystkim ochronę leków przed szybkim narastaniem oporności oraz było zgodne z zaleceniami FDA odnośnie wzmożenia nadzoru nad używaniem leków z tej grupy, które ukazały się w 2016 roku.

Należy zachować szczególną ostrożność przy ordynacji fluorochinolonów:

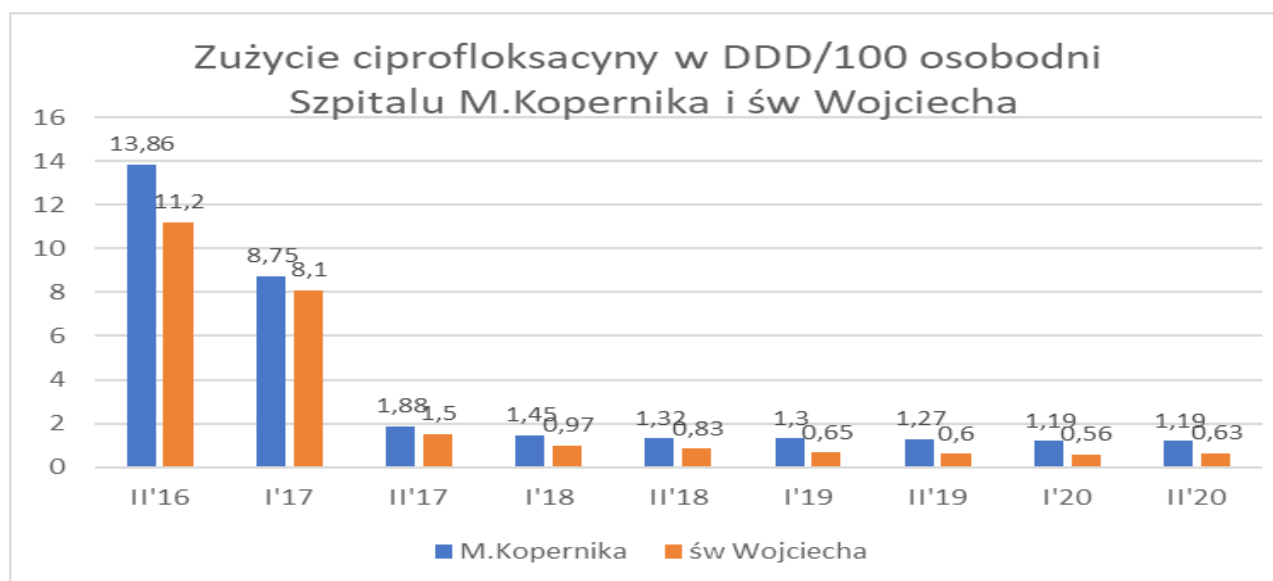
- pacjentom w podeszłym wieku;
- pacjentom z zaburzeniami czynności nerek;
- pacjentom po przeszczepach narządów;
- pacjentów leczonych równocześnie kortykosteroidami z powodu ryzyka zapalenia oraz zerwania ścięgna

Powodem tych ograniczeń są :

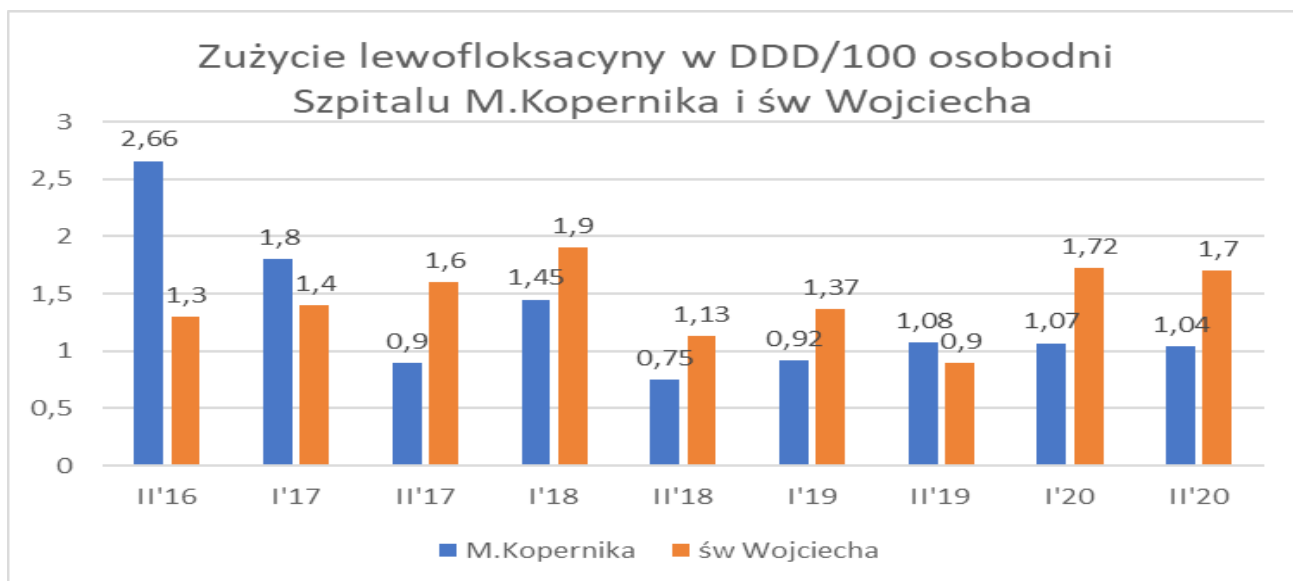
- ryzyko wystąpienia ciężkich, długotrwałych trwających miesiące i lata: zapalenia ścięgien, zerwanie ścięgien, bóle mięśni, bóle stawów, obrzęk stawów, zaburzenia chodu;

- neuropatie obwodowe, bezsenność, depresja, zaburzenia pamięci, zaburzenia widzenia, słuchu, węchu i smaku.

Analizując poniżej zamieszczony wykres zauważamy szybka reakcje na utrudnienia w swobodnym dostępie do ciprofloksacyny, której zużycie istotnie uległo obniżeniu i ten poziom utrzymuje się na zbliżonym poziomie. Wskazuje to na szybką odpowiedź ze strony lekarzy na możliwości zastosowania innych grup leków dla otrzymania zbliżonych efektów terapeutycznych. Sukces został osiągnięty w obu Szpitalach .

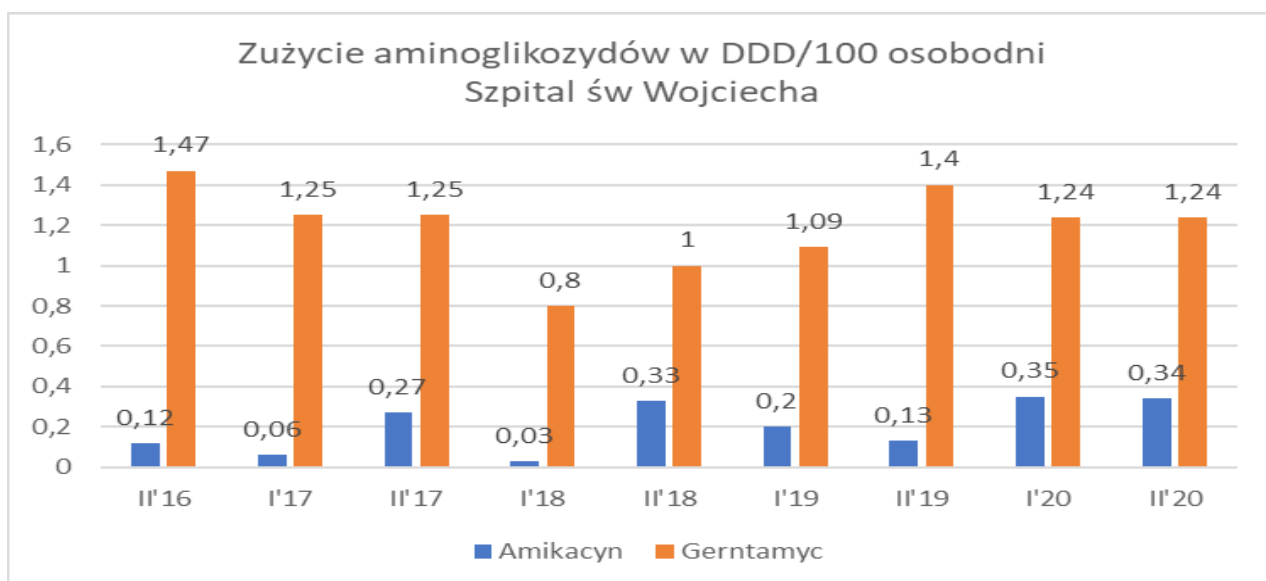


Lewofloksacyna jako lek zaliczany do III generacji fluorochinolonów znajduje wskazania w leczeniu: zapalenie płuc (szczególnie o etiologii atypowej tj. Legionella pneumophila, Chlamydomphila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae), zaostrzenie POChP (z wyjątkiem Pseudomonas aeruginosa), przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego, powikłane zakażenia dróg moczowych, powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich. Cechą, która spowodowała zbyt częste stosowanie leku w warunkach ambulatoryjnych jest jego niska cena. W początkowym okresie utrudnionego dostępu, podobnie jak w odniesieniu do ciprofloksacyny, odnotowano pożądany spadek zużycia, jednak w ostatnim roku 2020 w obu Szpitalach ponownie nastąpił wzrost zużycia leku, być może ma to związek z leczeniem pacjentów Covid 19.



Antybiotyki aminoglikozydowe

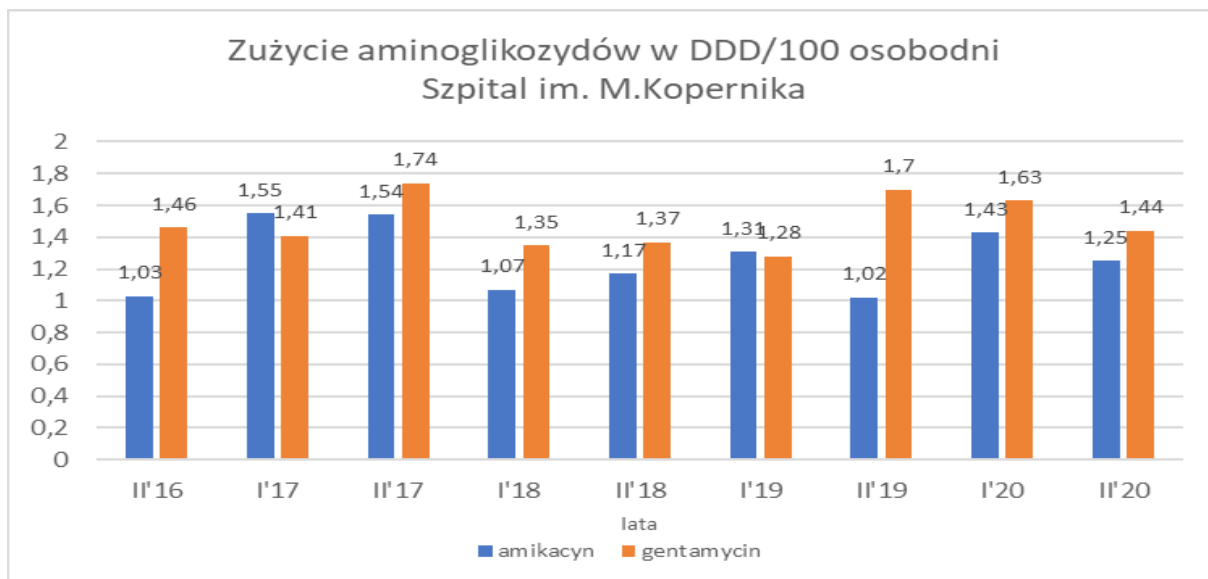
Antybiotyki z grupy **aminoglikozydów** są polecane w monoterapii przy niepowikłanych zakażeniach dróg moczowych oraz jako politerapia z antybiotykami innych grup np. β -laktamowymi dla uzyskania działania synergistycznego. Tylko nadmieniamy iż ta grupa leków powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z uszkodzoną funkcją nerek i czas terapii nie powinien przekraczać 10-14 dni. Od kilku lat zalecanym sposobem dawkowania jest podawanie tych leków raz na dobę co obniża działanie nefrotoksyczne leków.



W Szpitalu Św. Wojciecha najchętniej stosowanym lekiem z tej grupy leków jest gentamycyna, chociaż odnotowano powolny wzrost stosowania amikacyny i tobramycyny,

która najczęściej stosowana jest przy podejrzeniu zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* czy *Acinetobacter baumannii*.

W Szpitalu im. M. Kopernika najczęściej stosowanym lekiem z grupy aminoglikozydów była amikacyna, jednak od 2018 roku częściej stosowana jest gentamycyna. W tym Szpitalu zużycie aminoglikozydów globalnie jest wyższe niż w Szpitalu Św. Wojciecha.



Leki przeciwgrzybicze

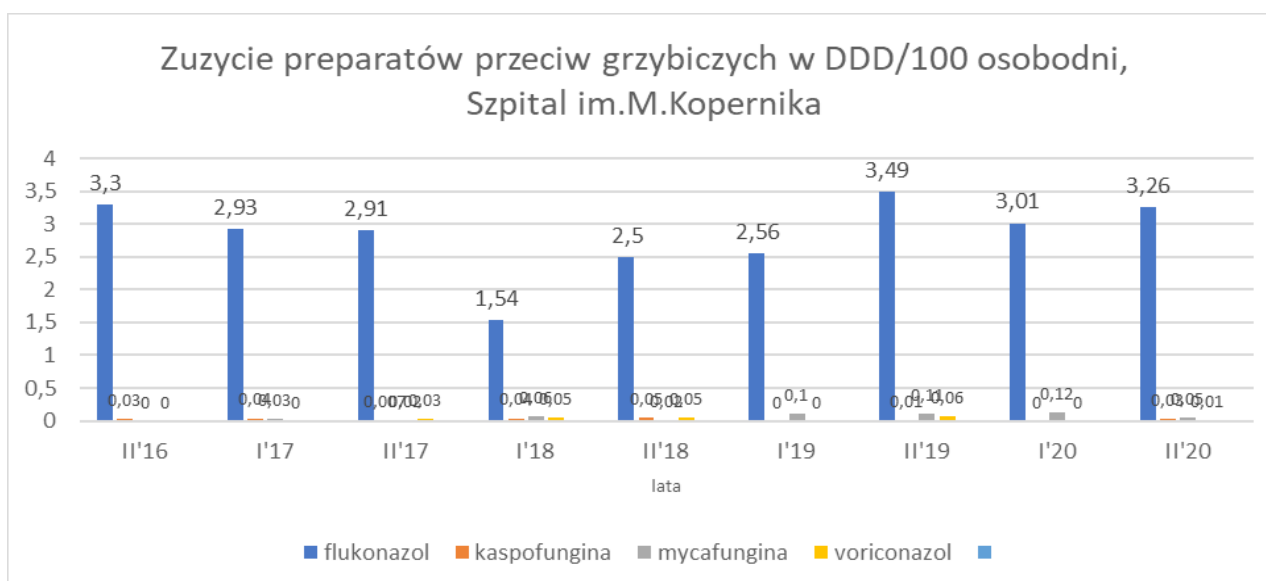
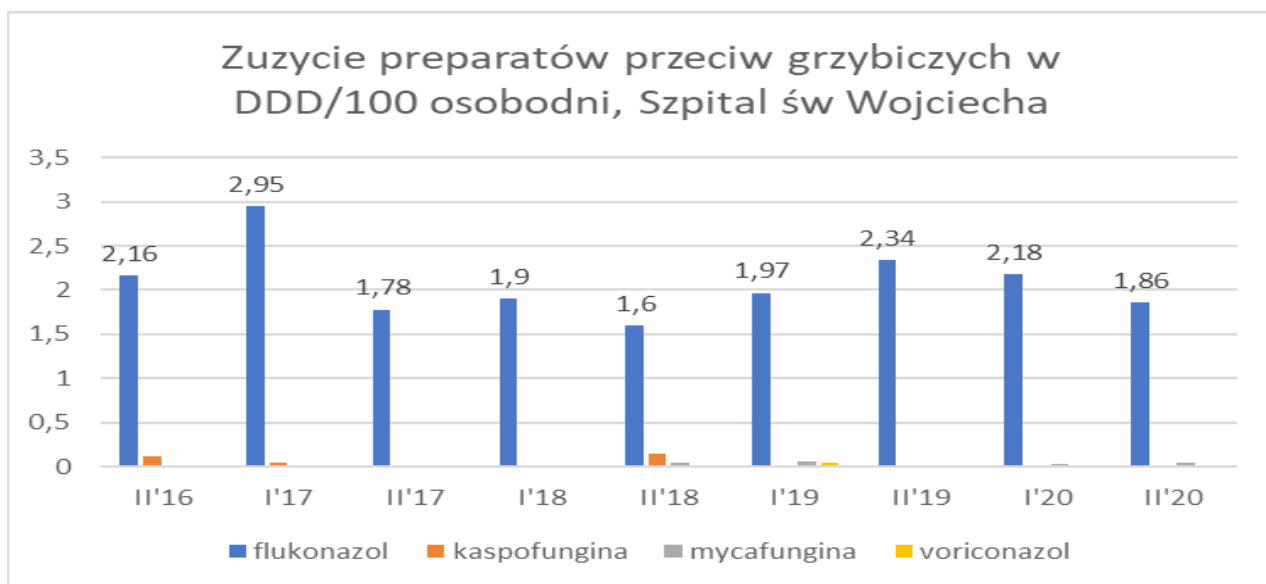
Od kilku lat w obu Szpitalach mamy dostęp do wszystkich znanych **echinokandyn** na rynku polskim, co pozwala swobodnie stosować leki w terapii kierując się wydolnością narządowa oraz wiekiem pacjenta (mycamina dozwolona jako jedyna u noworodków). Obecnie stosowane echinokandyny nie różnią się swoim spektrum aktywności,

- obejmującym rodzaje **Candida i Aspergillus**,
- nie zawierającym *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Fusarium*, *Scedosporium* oraz *Zygomycetes*.

Ważną cechą tej grupy leków jest ich wysoka aktywność zarówno wobec form planktonowych, jak i wobec biofilmu tworzonych przez wrażliwe gatunki *Candida* i *Aspergillus*. Długotrwała terapia echinokandynami (>15 dni) niesie ryzyko selekcji szczepów opornych i rozwoju tzw. zakażeń z przełamania (ang. breakthrough infection). Zakażenia te powodowane są najczęściej przez gatunki naturalnie odporne (*Zygomycetes*, *Blastoschizomyces*, *Trichosporon*) lecz opisano piśmiennictwie fachowym również przypadki rozwoju oporności wtórnej wśród naturalnie wrażliwych gatunków *Candida*.

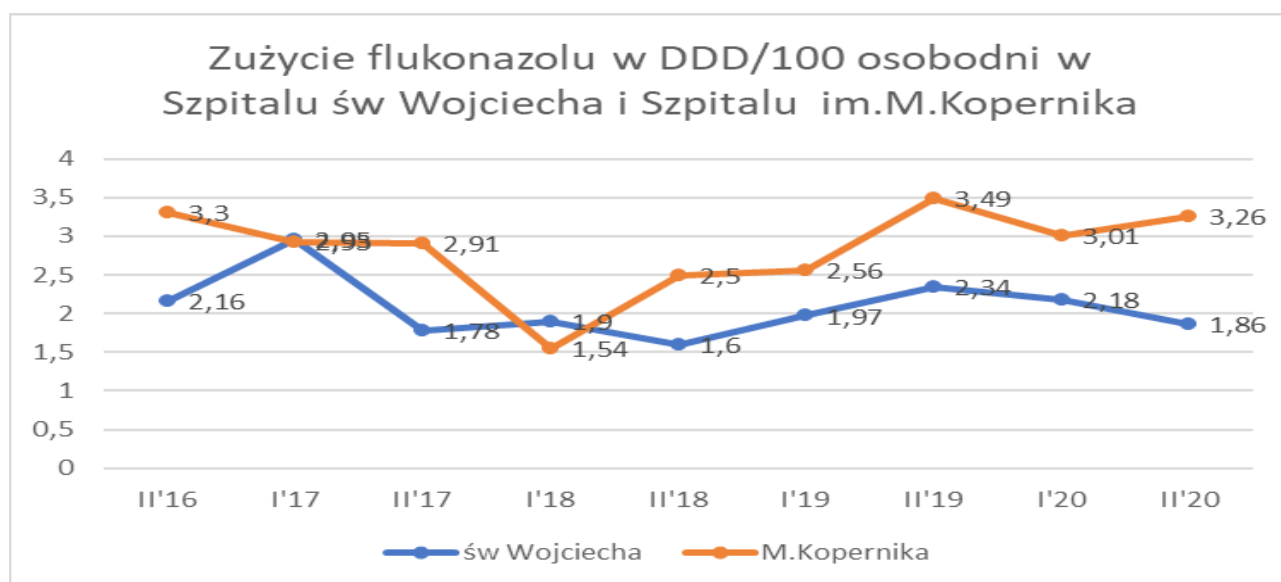
Zgodnie z wskazaniami EMA, echinokandyny są stosowane przy następujących schorzeniach:

- leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych pacjentów bez neutropenii
- leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych i dzieci,
- terapia empiryczna u chorych z neutropenią i podejrzeniem inwazyjnej grzybicy,
- leczenie alternatywne inwazyjnej aspergilozy u dorosłych i dzieci
- leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych i dzieci,
- leczenie kandydozy przełyku u chorych wymagających terapii parenteralnej,
- profilaktyka przeciwgrzybicza u chorych z allo-HSCT lub neutropenią powyżej 10 dni u dorosłych i dzieci.



W obu Szpitalach lekiem najchętniej stosowanym jest **flukonazol**, którego zużycie jest wyższe w Szpitalu im. M. Kopernika co może wynikać ze stosowania w profilaktyce przy reoperacjach jak i rozległych zabiegach rekonstrukcyjnych. Jest to preparat dobrze tolerowany, wskazany do leczenia zakażeń drożdżakowych oraz Cryptococcus, jednak istotne jest dawkowanie aby nie indukować szczepów naturalnie opornych na lek jak Candida glabrata, Candida krusei i Candida dubliniensis, ponadto Mucor spp, Aspergillus spp, Microsporium spp. i Trichophyton spp.

Pozostałe grupy leków przeciw grzybiczych stosowane są znacznie rzadziej, co przemawia za przemyślanymi terapiami tylko do stanów ciężkich.



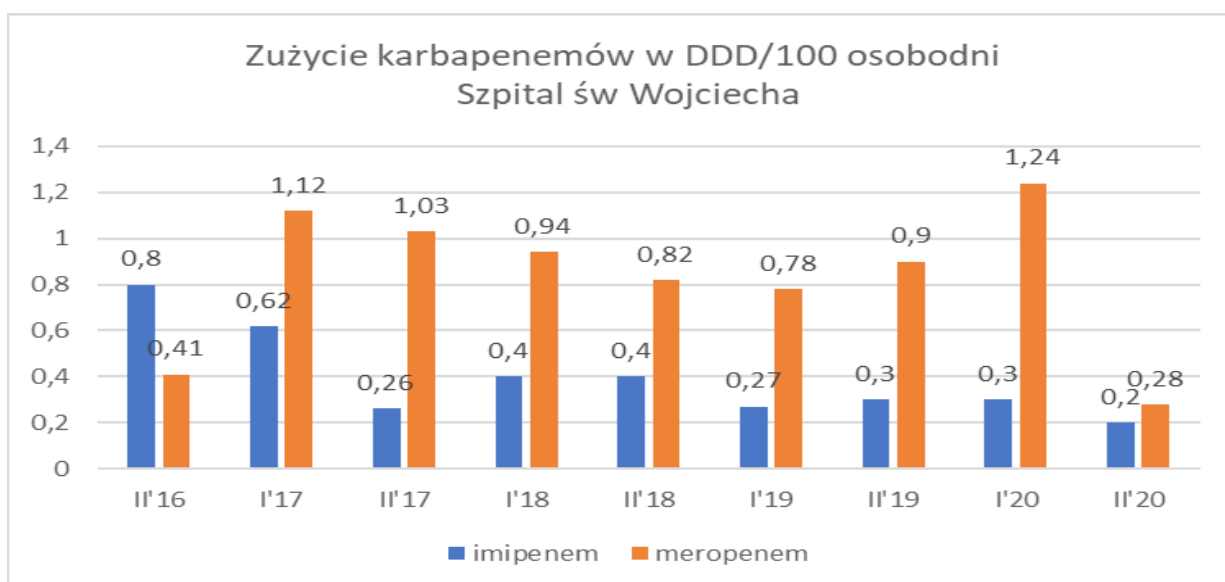
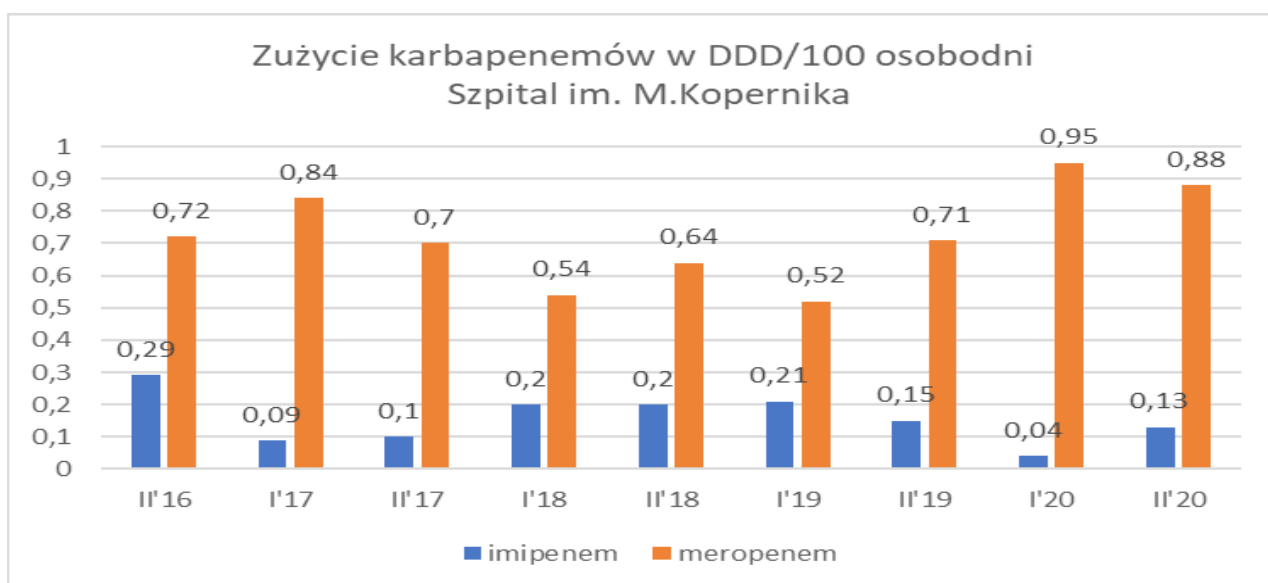
Karbapenemy

Karbapenemy wprowadzono do leczenia w latach 80tych XX wieku, należą do antybiotyków β -laktamowych i stanowią jedną z najważniejszych opcji terapeutycznych wobec pałeczek Gram-ujemnych, zwłaszcza w przypadku gdy zakażenia mają przebieg ciężki i są powodowane przez bakterie oporne na inne antybiotyki. Są to leki tzw. „ostatniej szansy”.

Nadużywanie karbapenemów stało się jednak jedną z przyczyn narastania oporności na tą grupę antybiotyków, w tym pojawienia się szczepów z mechanizmem opartym na produkcji karbapenemaz (szczepy CPE). Zgodnie z raportem opublikowanymi na stronach ECDC (ang. European Centre for Disease Prevention and Control) w 2018 roku w porównaniu do roku 2015 stwierdzono wzrost odsetka szczepów opornych na

karbapenemy w grupie *Klebsiella pneumoniae* izolowanych z zakażeń inwazyjnych w 11 krajach europejskich, który w Polsce wzrósł o około 8%.

Najczęściej stosowanym preparatem w obu jednostkach jest meropenem, co wiązać można z wysoką liczbą szczepów *Klebsiella pneumoniae* z mechanizmem ESBL (ang. extended-spectrum beta-lactamases).



W Szpitalu Św. Wojciecha odnotowano istotny wzrost zużycia meropenemu w 2020 roku co można wiązać z hospitalizacją pacjentów post Covid 19 jak i funkcjonowaniem oddziału OIT Covid 19.

Glikopeptydy

Z leków **glikopeptydowych** w szpitalach stosowana jest wankomycyna wprowadzona do leczenia w latach 60-tych XX wieku.

Wankomycyna podawana pozajelitowo wskazana jest w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez drobnoustroje Gram-dodatnie niewrażliwe na inne leki przeciwbakteryjne oraz w przypadku stwierdzonego uczulenia na penicyliny i cefalosporyny. Najczęściej w leczeniu:

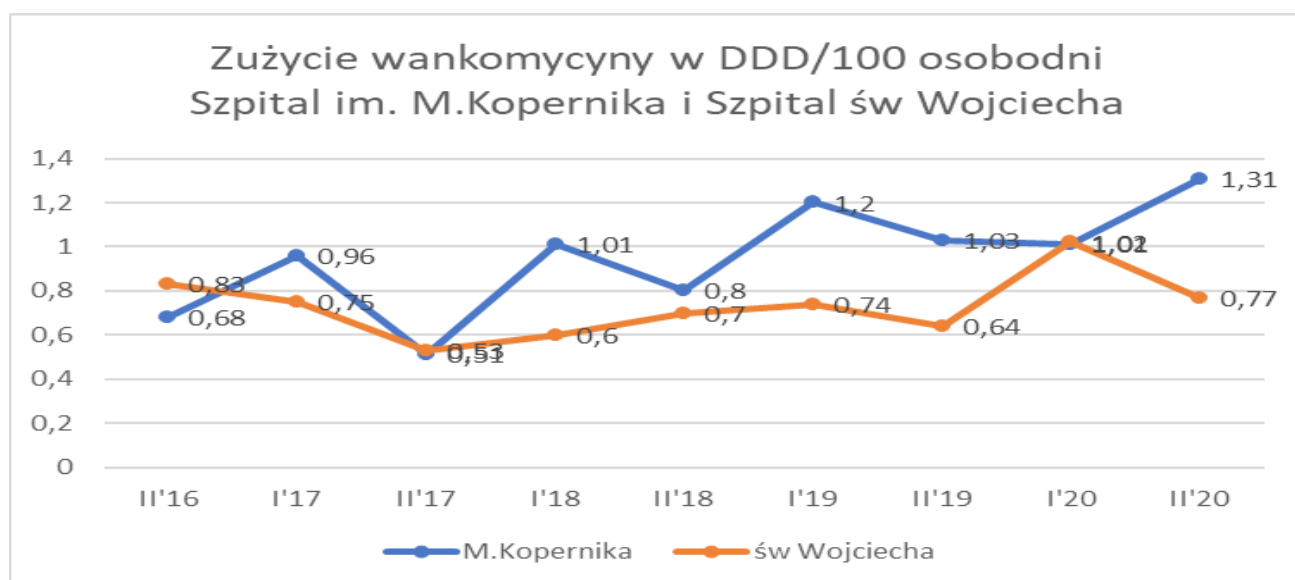
- zapalenia wsierdza;
- posocznicy;
- zapaleniu kości i szpiku kostnego;
- zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego;
- zakażeniach dolnych dróg oddechowych (gronkowcowe zapalenie płuc);
- zakażeniach skóry i tkanek miękkich;

W zapobieganiu:

- zapaleniu wsierdza u pacjentów z nadwrażliwością na antybiotyki z grupy penicylin;
- zakażeniom po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy ustnej lub górnych dróg oddechowych oraz po innych zabiegach obarczonych dużym ryzykiem zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi.

Wankomycynę można stosować doustnie w leczeniu: rzekomobłoniastego zapalenia jelit wywołanego przez *Clostridium difficile* oraz gronkowcowego zapalenia jelit.

W ostatnich dwóch latach wzrosło zużycie leku w Szpitalu im. M. Kopernika, nie jest to jednak spowodowane zwiększoną częstością izolowania alert patogenów Gram dodatnich, być może to zbyt pochopne rozpoznanie zakażenia łożyska naczyniowego?

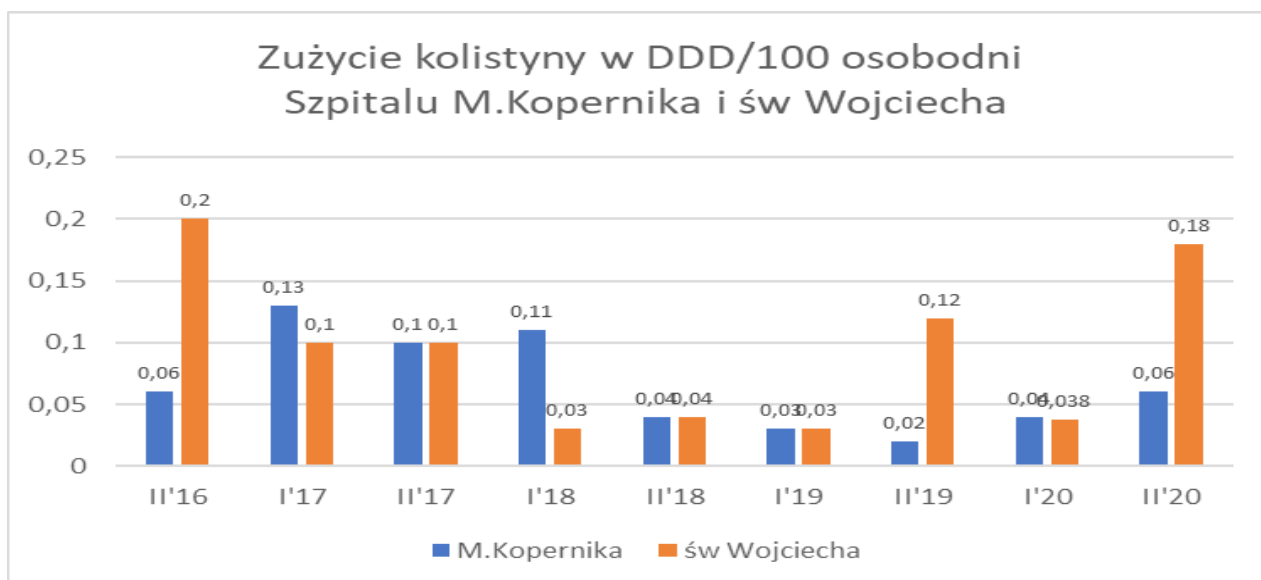


Kolistyna jest lekiem, który przeżywa przysłowiowy renesans swojej obecności w terapii.

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie tym lekiem jako elementem terapii ratunkowej w zakażeniach Gram-ujemnymi patogenami wielolekoopornymi jak np. CPE oraz Acinetobacter baumannii CRAB czy Pseudomonas aeruginosa CRPA (pałeczki Gram ujemne tzw. niefermentujące odporne na karbapenemy). Lek zawsze powinien być stosowany w politerapii aby nie narastała oporność, najczęściej łączony jest z meropemem, tygecykliną czy fosfomycyną.

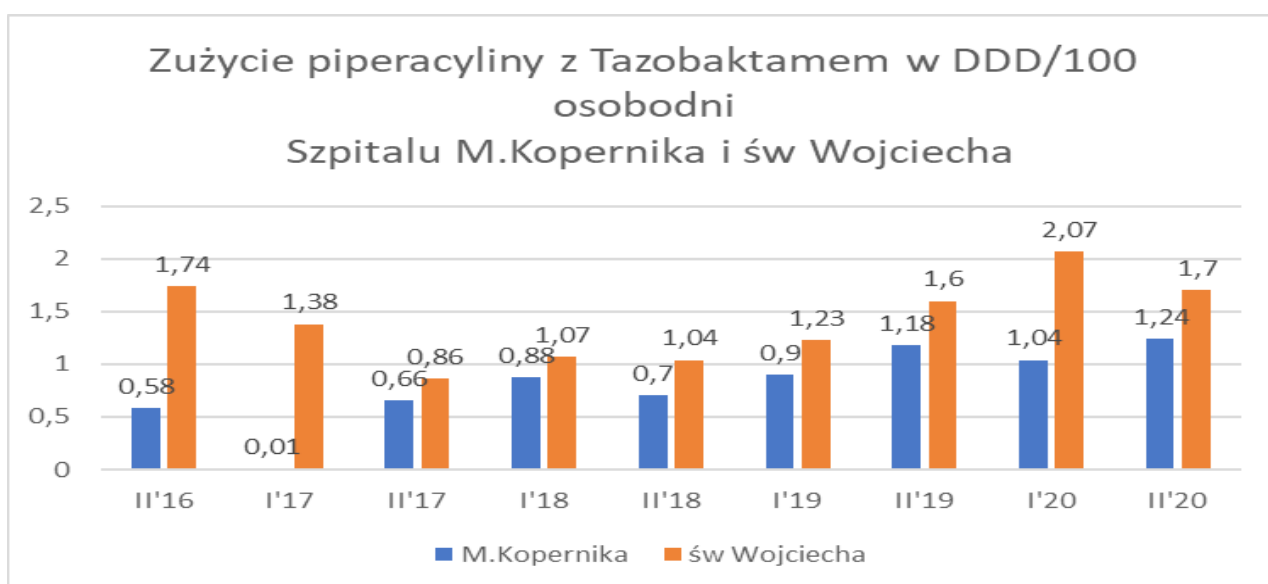
W początkowym okresie analizy ograniczono istotnie zużycie leku, który niefrasobliwie był włączany na każdy wynik mikrobiologiczny, w którym uzyskano wzrost Acinetobacter baumannii CRAB, uzyskując istotne obniżenie częstości stosowania.

W ostatnim roku 2020 odnotowano pięciokrotny wzrost zużycia w Szpitalu Św. Wojciecha, co może mieć związek z leczeniem pacjentów Covid 19 i zakażeniami wspomnianą pałeczka Acinetobacter baumannii CRAB i szczepami CPE.



Piperacylina z tazobactamem

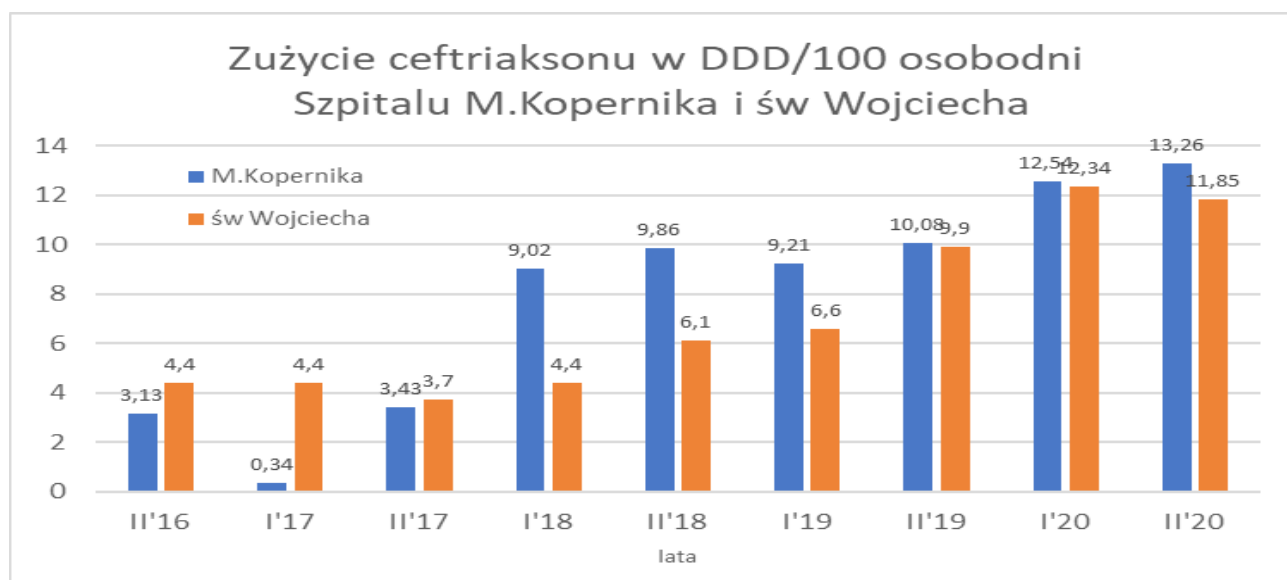
W wielu rekomendacjach połączenie **piperacyliny z Tazobactamem** jako leku z grupy antybiotyków β -laktamowych z inhibitorem β -laktamaz znajduje swoje zastosowanie w terapii szpitalnych zapaleń płuc oraz zakażeń w obrębie jamy brzusznej i miednicy małej, zakażeniu układu moczowego, tkanek miękkich czy zakażeń ogólnoustrojowych i gorączki u pacjentów z neutropenią. Preparat z wyższą częstością stosowany jest w Szpitalu Św. Wojciecha, szczególnie w ostatnim roku 2020 jego zużycie wzrosło blisko dwukrotnie.



Ceftriaxon

Antybiotyk β -laktamowy - **ceftriakson** zaliczany do grupy cefalosporyn III generacji, o działaniu bakteriobójczym. Z antybiotykami aminoglikozydowymi, piperacyliną, karbencyliną i mezlocyliną - ceftriakson działa synergistycznie.

W ciężkich zakażeniach wywołanych przez pałeczki Gram-ujemne zwykle stosowany w skojarzeniu z aminoglikozydami, w zakażeniach z udziałem beztlenowców zaś w skojarzeniu z metronidazolem. Lek ma bardzo szerokie zastosowanie w terapii zakażeń o etiologii Gram ujemnej w każdej grupie wiekowej. Również w wielu rekomendacjach jest wymieniany jako preparat do terapii empirycznej, szczególnie przy neuroinfekcjach. Jego zużycie zawsze utrzymywało się na wysokim poziomie, w Szpitalu Św. Wojciecha na nieco niższym poziomie, jednak w ostatnim roku istotnie wzrosło właśnie w Szpitalu Św. Wojciecha i to ponad trzykrotnie. Sytuacja jest niepokojąca bowiem cefalosporyny są zaliczane do induktorów powstawania oporności na antybiotyki β -laktamowe w wyniku indukcji produkcji enzymów ESBL.



Wydaje się istotne zwrócenie uwagi w kolejnym roku na zużycie cefalosporyn i zasadności ich stosowania, ponadto czasu stosowania terapii aby nie wydłużać tego czasu, bowiem promowana jest terapia wysokimi dawkami leków ale o skróconym czasie terapii.

Leczenie zakażeń tak krótko jak to jest potrzebne jest jednym z najprostszych i najbezpieczniejszych sposobów ograniczania nadużywania antybiotyków. Zgodnie z zaleceniem Stowarzyszenia Epidemiologii Szpitalnej opierając się na opinii Stowarzyszenia iż w ciągu ostatnich lat zostało opublikowanych wiele badań randomizowanych, które uzasadniają krótszą antybiotykoterapię. Podsumowanie tych badań zawarte jest w tabeli zamieszczonej poniżej. Wydaje się być zasadne prowadzenie edukacji w tym zakresie dla zmiany przyzwyczajeń polegających na przedłużaniu podaży antybiotyków.

Tabela . Zakażenia, dla których wykazano, że krótszy czas antybiotykoterapii jest równie skuteczny jak długie leczenie

Diagnoza	Krótki czas (liczba dni)	Długi czas (liczba dni)	Wynik
Pozaszpitalne zapalenie płuc	3-5	7-10	Równowaga
Zapalenie płuc związane z leczeniem respiratorem	7-8	14-15	Równowaga
Powikłane zakażenia układu moczowego w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek	5-7	10-14	Równowaga
Zapalenie otrzewnej	4-8	10-15	Równowaga
Bakteriemia powodowana przez bakterie Gram ujemne	7	14	Równowaga
Zaostrzenie POChP	≤ 5	≥ 7	Równowaga
Zapalenie skóry i tkanki podskórnej (cellulitis)	5-6	10	Równowaga
Terapia empiryczna gorączki neutropenicznej	72 godz. od ustąpienia gorączki i stabilizacja kliniczna	72 godz. od ustąpienia gorączki i stabilizacja kliniczna i poziom granulocytów > 500 /μl	Równowaga

Kierując się zaleceniami Stowarzyszenia Epidemiologii Szpitalnej proponujemy utrzymać w grupie leków „pod nadzorem” w dalszym ciągu fluorochinolonów.

Miejsce fluorochinolonów w leczeniu zakażeń w szpitalu proponowane przez Stowarzyszenie Epidemiologii Szpitalnej:

1. U pacjentów z ciężkim zakażeniem **nie jest zalecane w terapii empirycznej** z wyjątkiem zakażeń szpitalnych w oddziałach, w których taki wybór uzasadnia retrospektywna analiza profilu lekooporności;
2. W terapii celowanej należy dokonać indywidualnej oceny korzyści vs. Ryzyka powikłań gdyż:
 - **nie należy stosować** u pacjentów z wydłużeniem czasu QT, lub pobierających inne leki wydłużające odstęp QT,
 - u pacjentów z rozpoznaniem wcześniej tętniakiem aorty,
 - niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym,
 - pacjentów geriatrycznych z obwodową miażdżycą naczyń
3. W leczeniu zakażeń układu moczowego stosowanie fluorochinolonów może być utrzymane w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego oraz w przypadku leczenia bakteryjnych zapaleń gruczołu krokowego;

Zespół ds. Antybiotykoterapii
Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych

4. Fluorochinolony **nie powinny być stosowane** w sepsie wywodzącej się z dróg moczowych oraz w profilaktyce nawrotów zakażeń układu moczowego i w profilaktyce okołooperacyjnej
5. Profilaktyka zakażeń u pacjentów w głębokiej i długotrwałej neutropenii
6. U pacjentów z poza szpitalnym zapaleniu płuc wymagających leczenia w OIT (terapia skojarzona).
7. W terapii celowanej u pacjentów z zapaleniami kości lub protez stawowych, gdy stanowią najlepszą terapię doustną ze względu na wysoką biodostępność.
8. W zaostrzeniach infekcyjnych u pacjentów z mukowiscydozą.
9. U pacjentów z reakcją nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe.
10. Można rozważyć gdy ich zastosowanie umożliwi szybsze wypisanie pacjenta ze szpital jako jedyną dostępną terapię doustną.

Piśmiennictwo :

1. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu- 2020 w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków W.Hryniewicz, A.Żukowska
2. Antybiotykoterapia w intensywnej terapii: U.Zielińska-Borkowska, J.Woroń.Medical Education 2018
3. Przewodnik Antybiotykoterapii szpitalnej D.dzierżanowska α-medica press 2016 II poprawione
4. Rośnie liczba zakażeń wywołanych przez bakterie wytwarzające karbapenemazy Medycyna po Dyplomie 2019, Raport KORLD
5. Strona internetowa ECDC
6. Strona internetowa KORLD