



## Problemy lekooporności w Polsce i na świecie - dlaczego dzisiejsze spotkanie jest tak ważne ?

**Waleria Hryniewicz**

Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej  
Narodowy Instytut Leków

## Raport WHO na temat antybiotykooporności, 2014



- <sup>2014</sup> WHO ogłasza, że wiek XXI może stać się erą postantybiotykową  
Oznacza ona, że nawet łagodne zakażenia mogą skutkować zgonem
- Nie jest to apokaliptyczny wytwór fantazji ale realny obraz XXI w.

# Oporność bakterii na antybiotyki

- ✓ Stanowi jeden z najważniejszych problemów zdrowia publicznego na świecie znacząco ograniczając możliwości leczenia zakażeń
- Brak skuteczności leków 1-go wyboru
- Brak skuteczności leków 2-go wyboru
- Brak skuteczności leków dalszych wyborów....

## Patogeny wielooporne od MDR do XDR i PDR

**MDR** – wielolekooporność (*ang.* multidrug-resistance)

Termin MDR oznacza niewrażliwość (oporność lub średnią wrażliwość) na przynajmniej jeden antybiotyk z co najmniej trzech grup leków przeciwbakteryjnych aktywnych wobec danego gatunku; nie bierze się pod uwagę leków, na które gatunek jest naturalnie oporny

- **XDR** – rozszerzona oporność (*ang.* extensively drug resistance)  
Drobnoustrój jest klasyfikowany jako XDR jeśli jest niewrażliwy (oporny lub średniowrażliwy) na przynajmniej jeden antybiotyk we wszystkich z wyjątkiem dwóch grup antybiotyków, aktywnych wobec danego gatunku
- **PDR** – całkowita oporność (*ang.* pandrug-resistance)  
Drobnoustrój jest klasyfikowany jako PDR jeśli wykazuje niewrażliwość na wszystkie antybiotyki we wszystkich klasach aktywnych wobec danego gatunku drobnoustroju

Magiorakos AP et al., 2012

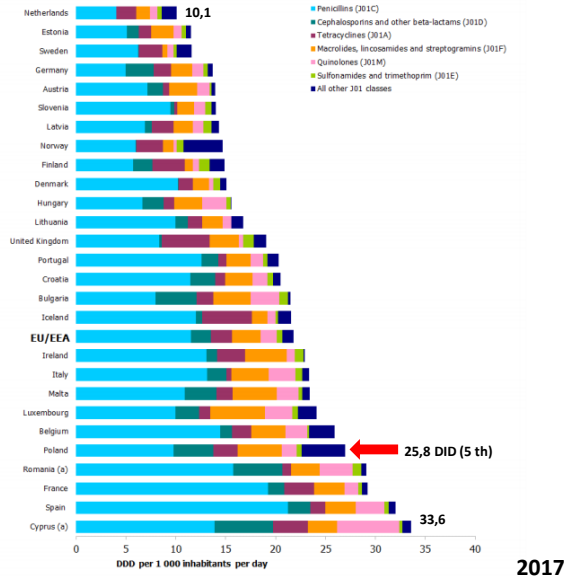
## **„Cena” antybiotykooporności**

- 700 000 osób umiera rocznie na świecie z powodu zakażeń wywołanych przez bakterie odporne na wszystkie antybiotyki
- Eksperti raportu opracowanego pod kierownictwem O’Neila wskazują, że w 2050 r liczba ta może osiągnąć 10 000 000 rocznie jeśli nie rozpoczniemy działań natychmiast
- Koszt terapii jednego przypadku wywołanego oporną na wszystko bakterią może wynieść ponad 150 000 PLN

## **Dlaczego tak się stało?**

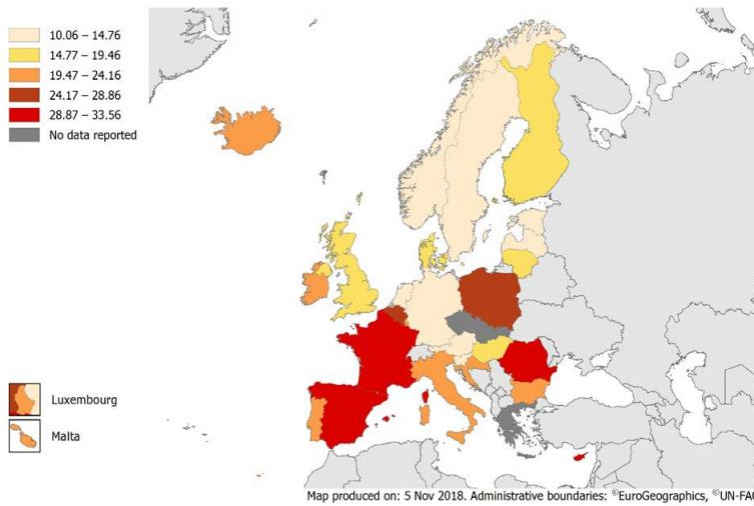
- Nadużywanie antybiotyków
- Niewłaściwe stosowanie antybiotyków
- Brak skutecznych programów kontroli zakażeń (higiena szpitalna)
- Ograniczanie diagnostyki mikrobiologicznej
- Bagatelizowanie problemów przez świadczeniodawców i decydentów w ochronie zdrowia

### AC (J01) in EU (primary care, 2017, DID)



Source: ECDC

### AC (J01) in EU (2017, DDD per 1000 inhabitants per day)

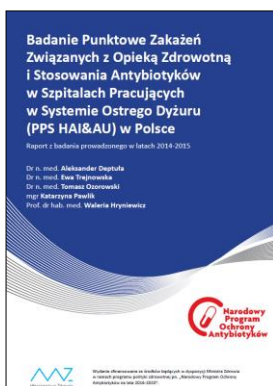


Source: ECDC

## Sukces w ograniczaniu antybiotykooporności zależy od

- Jakości programów kontroli zakażeń obejmujących wszechstronne, zintegrowane działania Zespołu ds. Kontroli Zakażeń przy wsparciu całej społeczności szpitala oraz jego Kierownictwa

Badanie punktowe występowania zakażeń związanych z opieką zdrowotną i zużycia antybiotyków w europejskich szpitalach pracujących w trybie ostrodyżurowym



1. **Chorobowość zakażeń związanych z opieką zdrowotną** w całej populacji polskich pacjentów objętej badaniem jest zbliżona do wartości średnich uzyskanych dla krajów UE biorących udział w badaniu w latach 2011-2012 r.
2. **Zużycie alkoholowego preparatu do dezynfekcji rąk** w polskich szpitalach pozostaje znacznie niższe w porównaniu ze średnią dla szpitali europejskich, co wskazuje na występujące zaniedbania w zakresie higieny rąk, a przekłada się to na zwiększoną transmisję zakażeń.
3. **Odsetek jednoosobowych sal chorych** w polskich szpitalach biorących udział w badaniu pozostaje blisko czterokrotnie niższy w porównaniu ze szpitalami europejskimi, czego efektem jest mniejsza zdolność do izolacji pacjentów zakażonych lub skolonizowanych wielolekoopornymi drobnoustrojami.
4. Znacznie częściej stwierdzano zakażenia wśród pacjentów polskich oddziałów intensywnej terapii, zwłaszcza u pacjentów <1. oraz po 75. roku życia.
5. **Konieczne jest nieustanne propagowanie racjonalnego stosowania antybiotyków, szczególnie ograniczania stosowania przedłużonej profilaktyki okołoperacyjnej**



## Diagnostyka mikrobiologiczna

- Jest kluczowym elementem polityki antybiotykowej i terapii
- Jest kluczowym elementem epidemiologii szpitalnej
- Musi dysponować nowoczesnym narzędziami diagnostycznymi i informatycznymi
- To od poziomu diagnostyki zależy skuteczność antybiotykoterapii i działania p/epidemiczne

### KATEGORYZACJA DROBNOUSTROJÓW ZE WZGLĘDU NA ZAPOTRZEBOWANIE NA NOWE ANTYBIOTYKI (WHO)

Sytuacja Krytyczna	Sytuacja bardzo niebezpieczna	Sytuacja niebezpieczna
<p><i>Acinetobacter baumannii</i> – oporny na karbapenemy</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> – oporny na karbapenemy</p> <p><i>Enterobacteriaceae</i> – oporne na karbapenemy i cefalosporyny 3gen.</p> <p>Mycobacterium tuberculosis – oporne na rifampicynę</p>	<p><i>Enterococcus faecium</i> – oporny na wankomycynę</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> – MRSA, oporny na wankomycynę</p> <p><i>Helicobacter pylori</i> – oporny na klarytromycynę</p> <p><i>Campylobacter</i> – oporny na fluorochinolony</p> <p><i>Salmonella</i> – oporna na fluorochinolony</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i> – oporna na cefalosporyny 3gen, fluorochinolony</p>	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> – niewrażliwy na penicylinę</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i> – oporny na ampicylinę</p> <p><i>Shigella spp</i> – oporne na fluorochinolony</p>

## Pałeczki Gram-ujemne – *Enterobacterales*

- $\beta$  – laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL)
- Karbapenemazy (CPE, ang. Carbapenemase Producing Enterobacterales)

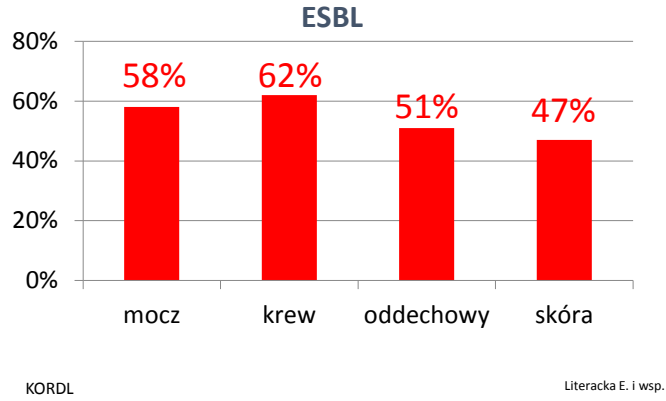
### ESBLs (ang. extended spectrum $\beta$ -laktamazy



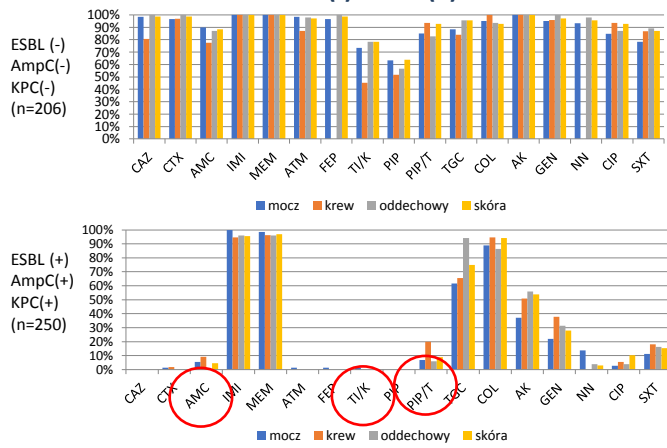
$\beta$  laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym typu ESBL:

- hydrolizują wszystkie penicyliny
- hydrolizują wszystkie cefalosporyny
- hydrolizują monobaktamy (aztreonam)
- nie hydrolizują cefamycyn (cefoksytyna, cefotetan) - niedostępne
- nie hydrolizują karbapenemów (imipenem, meropenem)
- Bardzo często są odporne na inne grupy antybiotyków – aminoglikozydy, fluorochinolony, kotrimoksazol
-

**Odsetek szczepów wytwarzających ESBL wśród klinicznych izolatów *K. pneumoniae* (n=470, 2011 r.)**



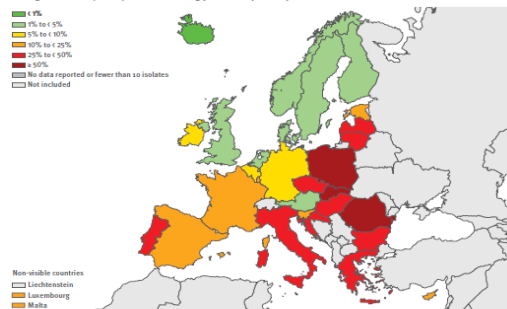
**Odsetek wrażliwych *K. pneumoniae* w populacji szczepów ESBL(-) i ESBL(+)**





***Klebsiella pneumoniae* – odsetek szczepów opornych jednocześnie na fluorochinolony, cefalosporyny III generacji i aminoglikozydy**

Figure 3.12. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2016



European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC, 2017.

## Pałeczki *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy (CPE)

Największy obecnie problem terapeutyczny stanowią szczepy wytwarzające karbapenemazy:

- Karbapenemazy typu KPC, MBL (NDM-1, VIM, IMP), OXA-48
- Głównie u *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli*, ale coraz nowe gatunki
- Kodowane na plazmidzie/transpozonie
- Jednocześnie szereg innych mechanizmów oporności
- Oporność na wszystkie antybiotyki z wyjątkiem kolistyny i tygocykliny ale coraz częściej szczepy odporne
- Nowe inhibitory ale jedynie wobec KPC i OXA

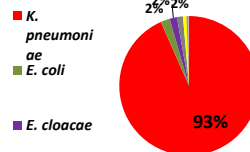
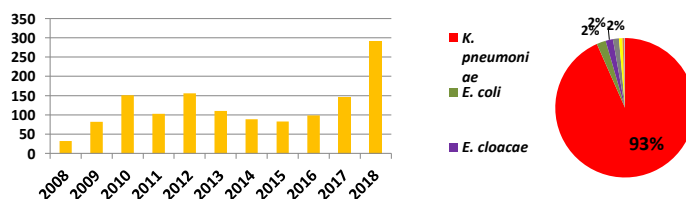
1. **Szeroki rezerwuar** – przewód pokarmowy człowieka , zwierząt, środowisko (mikrobiom)
2. Zdolność wywoływania **różnorodnych zakażeń** (czynniki etiologiczne)
3. Nabycie oporności na wiele antybiotyków, reprezentujących wszystkie klasy - **skrajna oporność** (XDR, PDR)
4. **Horyzontalne rozprzestrzenianie** (przekazywanie) **genów oporności** (transpozony/plazmidy koniugacyjne)
5. Łatwość **epidemicznego rozprzestrzeniania** i tworzenia **ognisk epidemicznych**
6. **Długotrwała kolonizacja** opornymi szczepami (miesiące,lata)

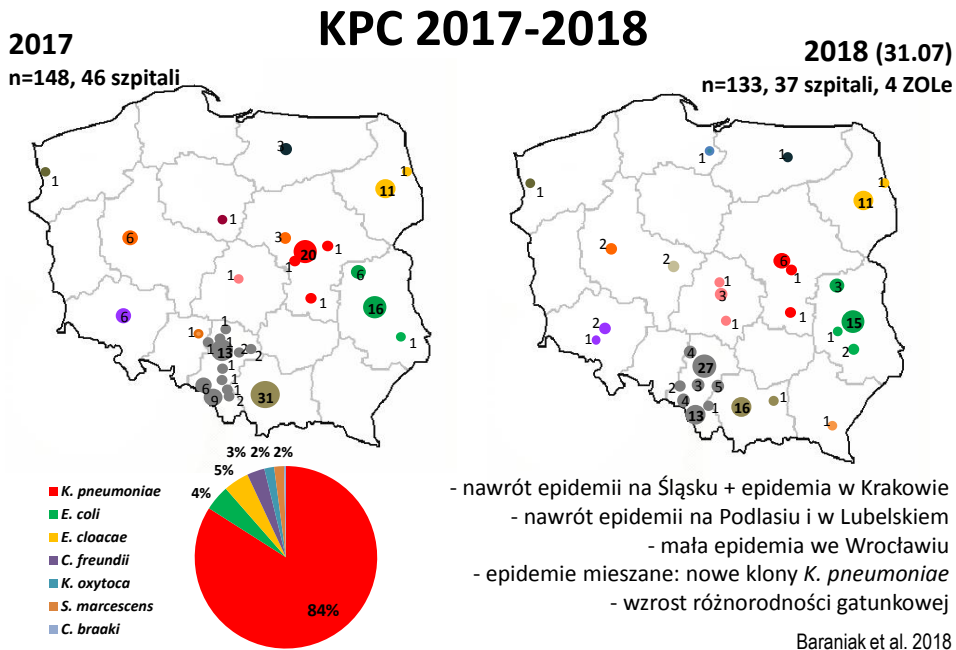
## KPC w Polsce

### KPC w Polsce:

- I przypadek: maj 2008r., Warszawa, pacjent bez historii podróży
- problem nr 1 do końca 2012: epidemie regionalne w 5 województwach
- rozproszone przypadki w innych; kilka importów (USA, Włochy, Grecja, Ukraina)
- spadek – stabilizacja 2013-2016
- **ponowny wzrost od 2017**

KPC - nowe przypadki												
rok	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Σ
KPC	32	82	151	103	156	110	89	83	99	148	291	1344





## KPC

KPC	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Σ
ogółem	32	82	151	103	156	110	89	83	99	148	291	1344
mazow.	32	78	125	64	50	27	13	31	27	27	17	491
śląskie			6	2	56	27	10	7	9	38	139	294
lubel.			1	4	32	29	44	12	10	23	53	208
podlas.				27	11	18	15	3	3	11	32	120
małop.					2	5	1	7	24	30	29	98
łódzkie				1			3	23	20	1	6	54
święt.		1	18	2	2	2					1	26
warm.		1		3	3		1			3	1	12
wielkop.							1		2	6	3	12
dolnośl.										6	3	9
zachod.							1		3	1	4	9
pomor.		2							1		1	4
podkar.						2					1	3
lubus.											1	1
kujaw.			1							1		2
opolskie										1		1

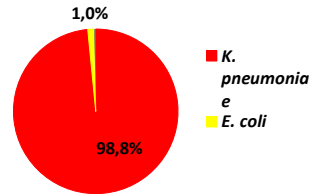
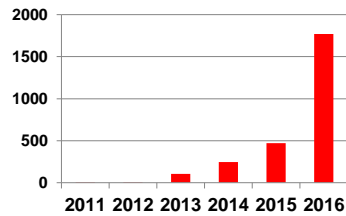
Dane KORLD

## NDM w Polsce 2011-2016 Fiett i wsp. 2014 Baraniak i wsp. 2015 Izdebski i wsp. 2015 KORLD, niepublikowane

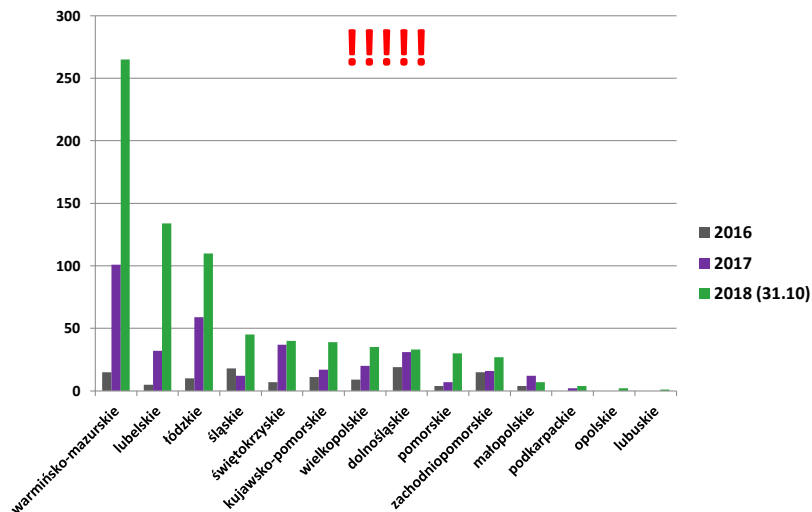
### NDM w Polsce:

- 1 przypadek: sierpień 2011r., Warszawa, pacjent z *Escherichia coli* NDM przemieszczony z Kongo
- listopad 2012r., Poznań: początek **epidemii *Klebsiella pneumoniae* NDM**
- 2013-2016: kilka ewidentnych importów i szereg niejasnych przypadków
- **obecnie problem epidemiologii lekooporności w Polsce nr 1!!!**

NDM							
rok	2011	2012	2013	2014	2015	2016	razem
NDM	1	4	103	247	470	1780	2605



## NDM w Polsce, 2016-2018 (31.10)



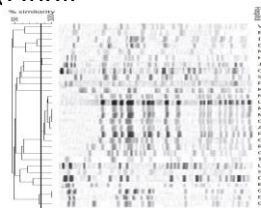
## NDM

NDM	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Σ
<b>ogółem</b>	1	4	103	247	470	1780	2405*	2357*	7367*
mazowieckie	1	0	41	129	424	1402	1384*	585*	3378*
podlaskie					6	261	675	786	1728
warmińsko-mazurskie			1	1	4	15	101	332	454
lubelskie						5	32	197	234
łódzkie				1	1	10	59	154	225
śląskie					1	18	12	53	84
kujawsko-pomorskie			1	1	3	11	17	53	86
świętokrzyskie				5	0	7	37	46	95
dolnośląskie					2	19	31	35	87
wielkopolskie		4	58	97	17	9	20	35	240
pomorskie			1	0	0	4	7	33	45
zachodniopomorskie				1	1	15	16	31	64
małopolskie				4	0	4	12	10	30
podkarpackie							2	4	6
opolskie								2	2
lubuskie			1	8	11	0	0	1	20

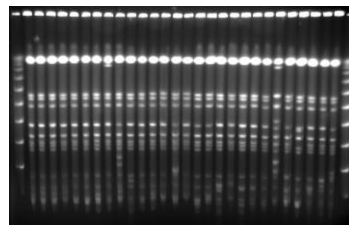
Dane KORLD

## Klebsiella pneumoniae NDM– potencjał rozprzestrzeniania

- **Wielka Brytania**
  - II.2008-VII.13
  - 250 pacjentów
  - 50% podróże z tego 50% do Indii
- **Poznań**
  - XII.12-XI.14
  - 145 pacjentów
  - 1 związek z podróżami



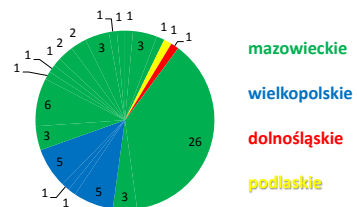
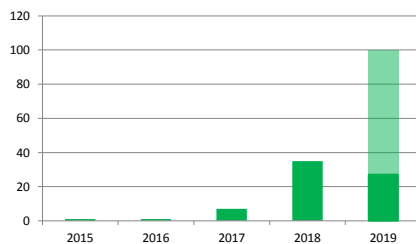
Jain: J Antimicrob Chemother 2014;69:1774



Gniadkowski M i wsp.

## *E. cloacae* cplx NDM w Polsce 2015-19

<i>E. cloacae</i> NDM						
rok	2015	2016	2017	2018	2019 (do 31.03)	razem
NDM	1	1	7	35	25	69



Izdebski i wsp. 2019

### Inne karbapenemy (metalo- $\beta$ -laktamazy)

VIM/IMP	2006-8	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Σ
ogółem	8	22	24	29	36	36	78	63	88	132	174	690
mazow.	5	10	8	9	13	7	21	16	27	23	29	168
łódzkie							4	9	16	27	23	79
lubelskie			3	2	3	2	5	1		1	48	65
pomorskie		1		1		2	7	9	13	11	14	58
wielkop.			4	6	4	6	12	4	6	7	6	55
dolnośl.		3	1			2	5	5	6	16	8	46
śląskie		2	1		1	6	5	7	5	8	8	43
podkarp.		4	3	5	2	3	3	4	3	6	8	41
małopol.		1	1	1	3	5	1	3	3	10	11	39
świętok.			1	2	1	2	4	1	2	15	7	35
kuj.-pom.	1			1	6		9	2	2		1	22
lubuskie	2		2		2	1		1	3	3	1	15
warm.-m.							1		1	1	4	7
podlas.									1	3	1	5
zachpom.				1	1			1	1	1		5
opolskie											6	6

Dane KORLD

## Karbapenemaza OXA-48

OXA-48	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Σ
ogółem	2	3	11	8	27	80	111	242
małopolskie			1	4	15	61	78	159
śląskie			2	1	2	4	17	26
podkarpackie						5	15	20
pomorskie			1			7	11	19
mazowieckie	1	2	3	2	5	1	8	22
świętokrzyskie			3		1			4
podlaskie	1				2			3
warmińsko-mazurskie				1			1	2
dolnośląskie						1		1
kujawsko-pomorskie			1					1
lubelskie					1			1
opolskie						1		1
wielkopolskie		1					2	3
łódzkie							1	1
zachodniopomorskie					1			1

Dane KORLD

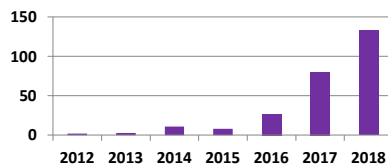
## Typ OXA-48 w Polsce

### Typ OXA-48 w Polsce:

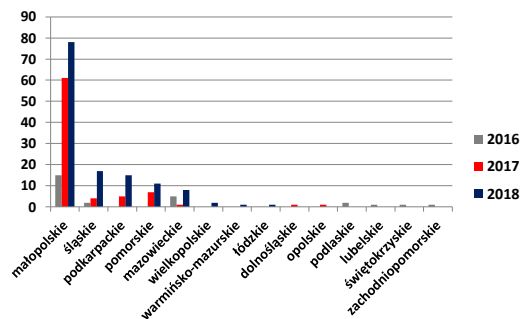
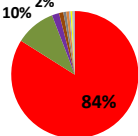
- I przypadki: 2012, Białystok i Warszawa (pacjent z Białegostoku, często podróżujący)
- problem marginalny do 2015 – seria importów, kontrolowane transmisje
- **połowa 2016 – początek epidemii w Małopolsce**
- **szybki wzrost od 2017 – 4 epidemie (w tym 2 regionalne)**

Majewski i wsp. 2014  
Izdebski i wsp. 2018

województwo	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Σ
OGÓŁEM	2	3	11	8	27	80	133	232

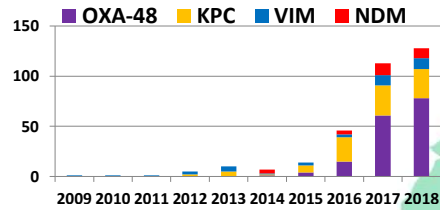


■ *K. pneumoniae*  
 ■ *E. coli*  
 ■ *E. cloacae*  
 ■ *S. marcescens*  
 ■ *C. freundii*  
 ■ *M. morgani*  
 ■ *K. aerogenes*  
 ■ *K. oxytoca*  
 ■ *Kluyvera sp.*  
 ■ *Salmonella sp.*



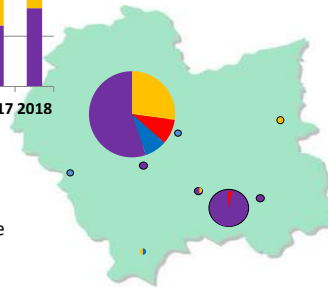
## CPE w Małopolsce

2009-2018: dane KORLD



2018

- n=128 – VII miejsce w kraju
- 17 szpitali w 9 miastach
- duże ogniska szpitalne, niekiedy równoległe
- transmisje lokalne i regionalne
- pacjenci ZOL, POZ



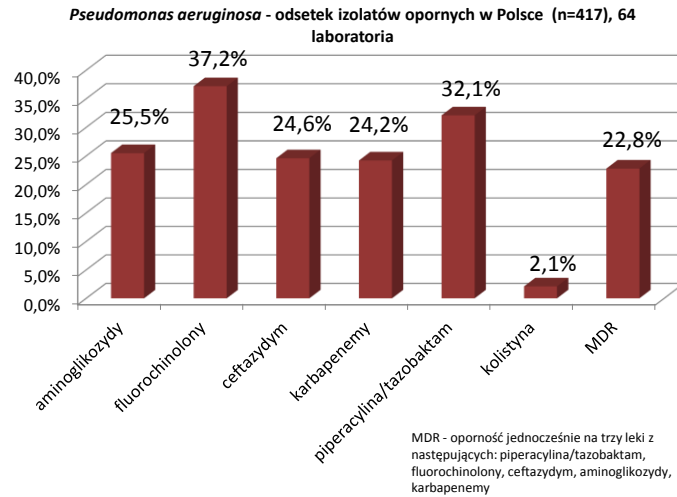
<http://e-rej24.pl/>

Karbapenemazy  
(CPE) pałeczek  
jelitowych

CPE	2018	Σ
<b>ogółem</b>	<b>2933*</b>	<b>9643*</b>
mazowieckie	842*	4059*
podlaskie	819	1856
warmińsko-mazurskie	338	486
lubelskie	298	508
śląskie	217	447
łódzkie	184	377
małopolskie	128	326
pomorskie	109	126
świętokrzyskie	54	160
kujawsko-pomorskie	54	111
wielkop.	46	314
dolnośl.	46	143
zachodniopomorskie	35	79
podkarpackie	28	70
opolskie	8	10
lubuskie	3	36

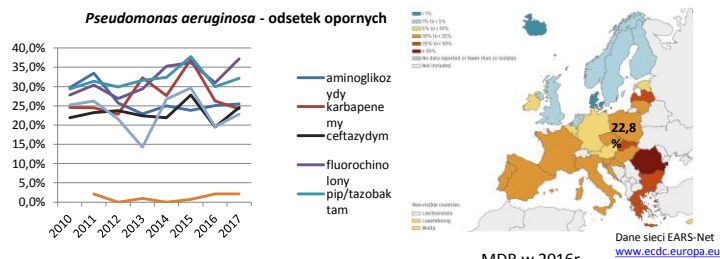
Dane KORLD





Dane KORLD

## ***Pseudomonas aeruginosa* – izolaty z krwi dane sieci EARS-Net Polska**

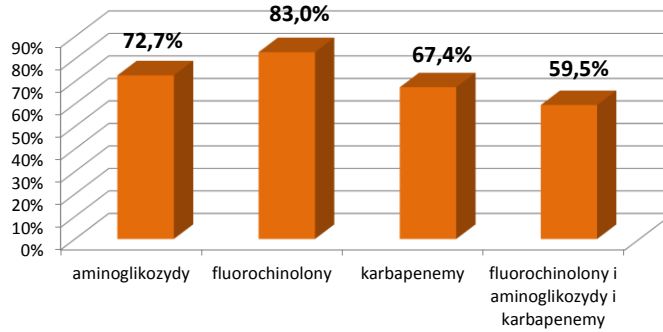


Dane z 2015r, 260 izolatów z 40 laboratoriów  
 Dane z 2016r, 403 izolatów z 60 laboratoriów  
 Dane z 2017r., 417 izolatów z 64 laboratoriów



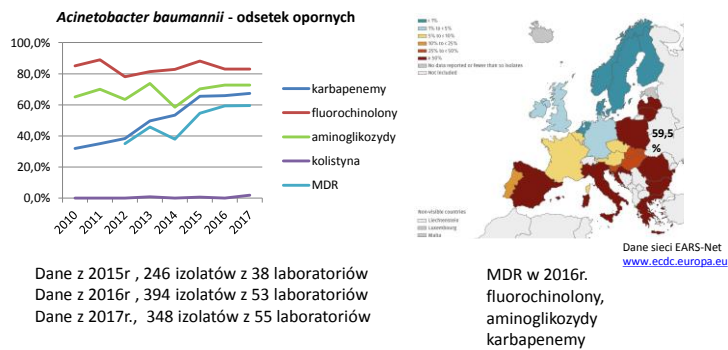
MDR w 2016r.  
 Trzy leki z następujących:  
 piperacylina/tazobaktam  
 fluorochinolony,  
 ceftazydym,  
 aminoglikozydy  
 karbapenemy

**Acinetobacter baumannii - odsetek izolatów opornych w Polsce (n=384), 55 laboratoriów**



Dane KORLD

**Acinetobacter baumannii – izolaty z krwi dane sieci EARS-Net Polska**



## Należy zapamiętać, że:

- **Oporność na antybiotyki stanowi jedno z najpoważniejszych zagrożeń dla zdrowia publicznego**
- **Oporność znacząco ogranicza rozwój medycyny**
- **Oporność na antybiotyki narasta bardzo dynamicznie ograniczając znacząco możliwości skutecznej terapii**
- **Niezbędne są natychmiastowe zintegrowane działania celem zmniejszenia tempa tego niekorzystnego zjawiska**

- **Dziękuję za uwagę.**
- **Zachęcamy do przyłączenia się do:**



[www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)