

lek. Olga Maria Rostkowska

**Wybrane czynniki mające wpływ na rozwój
antybiotykooporności i jej dynamika w oddziałach
transplantacyjnych**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020



Olga Rostkowska

Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Oporność bakterii na antybiotyki jest zjawiskiem naturalnym, wynikającym z ciągłej ewolucji organizmów i wypracowywaniu przez nie mechanizmów obronnych przeciwko stresorom, w tym lekom. Narastająca antybiotykooporność, przy braku dostępu do nowych terapii farmakologicznych, stanowi poważny problem kliniczny. Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) szacuje, że każdego roku w Europie występuje ok. 8,9 mln przypadków infekcji związanych z przebywaniem w instytucjach opieki zdrowotnej i długoterminowej – część z nich spowodowana jest przez drobnoustroje wielolekooporne. Problem ten jest szczególnie groźny wśród pacjentów po przeszczepieniu narządu, u których konieczne jest przewlekłe przyjmowanie leków obniżających odporność (immunosupresji), w celu hamowania procesu odrzucania. Leki te powodują zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych i konieczność częstszego stosowania antybiotyków w tej grupie pacjentów.

Na pierwszym miejscu pod względem liczby przeszczepianych narządów mięszzowych na świecie są nerki – w Polsce w latach 1966-2019 wykonano ponad 24,5 tys. transplantacji tego narządu (*kidney transplantation*, KTX). Z kolei najczęstszym rodzajem infekcji w tej grupie pacjentów są zakażenia układu moczowego (*urinary tract infections*, UTIs). Oporność na antybiotyki, utrudniająca leczenie UTIs u pacjentów po KTX, stanowi główną oś prezentowanej rozprawy doktorskiej. Część pracy poświęcono też metodom zapobiegania zakażeniom, w tym kwestiom związanym z higieną rąk wśród lekarzy pracujących w oddziałach transplantacyjnych w Polsce.

Rozprawę doktorską przedstawiono jako cykl trzech artykułów, które opublikowano w recenzowanych czasopismach naukowych o łącznym *Impact Factor* = 6.748 oraz sumie punktów MNiSW = 180. Każdy artykuł prezentuje problem antybiotykooporności w transplantologii ujęty w innym aspekcie, tj. od epidemiologii i problemów klinicznych, przez poszukiwanie nowych form terapii antibakteryjnych, po strategię prewencji zakażeń, jako pośredniego sposobu oddziaływania na oporność.

Cele pracy

Głównym celem pracy doktorskiej było zwrócenie uwagi na problem antybiotykooporności na oddziałach transplantacyjnych oraz wskazanie sposobów na ograniczanie tego zjawiska. Cele szczegółowe:

- Zbadanie epidemiologii i etiologii UTIs u pacjentów po KTX w ośrodku, w którym prowadzone były obserwacje na podstawie analizy wrażliwości na antybiotyki szczepów *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium* uzyskanych z posiewów moczu; określenie, czy epidemiologia i wrażliwość szczepów bakterii zmieniły się w czasie obserwacji, przeanalizowanie czynników ryzyka wystąpienia oporności, oraz porównanie wrażliwości na antybiotyki bakterii wykrytych u biorców KTX z bakteriami w populacji szpitalnej na podstawie dostępnych danych (pierwszy artykuł).
- Analiza zastosowania terapii fagowej jako eksperymentalnej formy leczenia nawracających UTIs o etiologii *K. pneumoniae* wielolekoopornej u pacjenta po KTX; ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii (drugi artykuł).

- Ocena wiedzy i zachowań w zakresie higieny rąk wśród lekarzy pracujących w oddziałach transplantacyjnych w Polsce; identyfikacja sytuacji wymagających interwencji (trzeci artykuł).

Materiał i metody

Pierwszy artykuł stanowi zestawienie antybiogramów dla *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. faecalis* i *E. faecium* uzyskanych na podstawie wyników posiewów moczu pobranych od biorców KTX, którzy byli hospitalizowani w Klinice Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2011-2018.

Drugi artykuł jest przedstawieniem przypadku klinicznego biorcy KTX z nawracającymi UTIs o etiologii wielolekoopornego szczepu *K. pneumoniae*, u którego zastosowano terapię fagową.

W trzecim artykule przedstawiono wybrane wyniki badania ankietowego, dotyczącego higieny rąk i stosowania się do wybranych zasad sanitarno-epidemiologicznych, które zostało przeprowadzone wśród lekarzy z 43 oddziałów transplantacyjnych w Polsce.

Wyniki

Wyniki w sposób szczegółowy przedstawiono w postaci trzech artykułów:

1. *Analysis of Susceptibility to Selected Antibiotics in Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium Causing Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients over 8 Years: Single-Center Study.*
2. *Treatment of recurrent urinary tract infections in a 60-year-old kidney transplant recipient. The use of phage therapy.*
3. *Hand Hygiene Among Doctors in Transplant Departments in Poland: A Cross-sectional Survey.*

Powiązanie tematyczne publikacji opisano we wstępie do rozprawy doktorskiej.

Podsumowanie wyników

W **pierwszym artykule** na podstawie analizy wyników posiewu moczu i antybiogramów uzyskanych od biorców przeszczepów nerek z zakażeniem układu moczowego stwierdzono:

- Częstość występowania w posiewach moczu szczepów *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. faecalis* i *E. faecium* zmieniała się w czasie obserwacji (lata 2011-2018) a proporcje patogenów nie były stałe; początkowo przeważały szczepy *E. coli*, a z upływem czasu pojawiała się więcej szczepów *K. pneumoniae*.
- Wrażliwość na poszczególne antybiotyki wśród analizowanych szczepów *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. faecalis* i *E. faecium* w czasie obserwacji (lata 2011-2018) w większości przypadków wykazywała się fluktuacjami. Niemniej stwierdzono:
 - zmniejszenie wrażliwości szczepów *E. coli* na amoksyliny + kwas klawulanowy (z 62,9% do 40,0%) oraz cyprofloksacynę (ze 100% do 40,0%),
 - utrzymanie wrażliwości szczepów *E. faecalis* i *E. faecium* na tygecyklinę na poziomie 100%,
 - wzrost wrażliwości *E. faecium* na gentamycynę z 33,3% do 92,9%.

- Płeć męska, starszy wiek biorcy, przeszczep nerki i trzustki oraz cukrzyca jako przyczyna schyłkowej niewydolności nerek były czynnikami ryzyka częstszego występowania oporności antybiotykowej wśród wybranych analizowanych szczepów bakterii. Liczba lat po przeszczepieniu nerki była zmiennym czynnikiem ryzyka.
- Na podstawie zestawień mikrobiologicznych szpitala z 2018 r., wrażliwość na cyprofloksacynę szczepów *K. pneumoniae* była znacznie mniejsza niż w populacji wszystkich hospitalizowanych pacjentów (15% vs. 69%), a wśród szczepów *E. coli* była ona porównywalna (40% vs. 41%).

W drugim artykule wykazano, że w leczeniu zakażeń układu moczowego wywołanych wielolekoopornymi drobnoustrojami, terapia fagowa pozostaje metodą eksperymentalną, która w prezentowanym przypadku klinicznym nie wykazała jednoznacznej skuteczności. Jednocześnie nie stwierdzono działań ubocznych lub negatywnego wpływu terapii fagowej na czynność nerki przeszczepionej.

W trzecim artykule opisującym wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy z 43 oddziałów transplantacyjnych w Polsce stwierdzono:

- Lekarze posiadają zadowalającą wiedzę na temat higieny rąk, m.in. na podstawie znajomości rekomendacji pt. „5 Momentów Higieny Rąk” wg WHO. Niemniej, niewielu lekarzy deklaruje zawsze dezynfekować dłonie przed dotknięciem pacjenta (40,2%) i po kontakcie z otoczeniem pacjenta (21,6%).
- Wśród ankietowanych lekarzy, kobiety i osoby z oddziałów niezabiegowych deklarują lepszą dbałość o higienę rąk niż odpowiednio mężczyźni i osoby z oddziałów chirurgicznych.
- Główną wskazywaną przyczyną zaniechania higieny rąk w warunkach klinicznych jest brak środka do dezynfekcji w bezpośrednim otoczeniu (pusty, niesprawny dozownik lub jego brak).

Wnioski

U biorców przeszczepów nerek z zakażeniem układu moczowego częstość występowania poszczególnych szczepów bakterii i ich wrażliwość na antybiotyki są w większości zmienne, a wpływ na lekooporność mają określone cechy biorcy i charakterystyka przeszczepienia.

Należy poszukiwać nowych metod terapii antybakteryjnych przy jednoczesnym przestrzeganiu zasad prewencji zakażeń, wśród których istotną rolę odgrywa właściwa higiena rąk personelu podmiotów leczniczych.