

Arkadiusz Kuziemski, Krystyna Frankowska, Ewa Gonia, Beata Czerniak,
Olena Bakhuryńska, Zbigniew Sobociński

OCENA SKUTECZNOŚCI SZPITALNEJ POLITYKI ANTYBIOTYKOWEJ STOSOWANEJ W LATACH 2009-2013 W SZPITALU UNIWERSYTECKIM NR 2 W BYDGOSZCZY

STRESZCZENIE

CEL. W 2008 roku Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych SU nr 2 w Bydgoszczy opracował i wdrożył zasady racjonalnej antybiotykoterapii. Algorytm postępowania obowiązuje od 01.10.2008r. Wprowadzone zasady racjonalnej antybiotykoterapii (ZRA) były jednym z elementów szpitalnej polityki antybiotykowej (SPA). Celem pracy była ocena czy wprowadzone ZRA, po pięciu latach doświadczeń, spełniły oczekiwania w zakresie wyznaczonym przez ich autorów.

MATERIAŁ I METODY. Analizie różnicowej poddano mapy mikrobiologiczne szpitala, zestawienia kosztów antybiotyków, wykazy wykonanych mikrobiologicznych badań diagnostycznych przed i po wprowadzeniu ZRA. Zużycie roczne antybiotyków przeliczono wg wskaźnika WHO zdefiniowanej dawki dobowej (DDD).

WYNIKI. Po 6 latach od wprowadzenia ZRA wykazano spadek liczby izolowanych opornych szczepów *Klebsiella pneumoniae* ESBL oraz *Acinetobacter baumannii* (oporny na karbapenemy). Około trzykrotnie wzrosła liczba izolatów *Pseudomonas aeruginosa*, w tym opornych na karbapenemy sześciokrotnie. Koszty antybiotyków sukcesywnie obniżały się, aby w 2013 roku stanowić 9,66% budżetu wszystkich leków (bez programów lekowych). Analiza szczegółowa zużycia antybiotyków wykazała, że po wprowadzeniu ZRA dwukrotnie wzrosło zużycie meropenemu w stosunku do wartości wszystkich leków. Liczba badań mikrobiologicznych w przeliczeniu na 1 pacjenta wzrosła z 0,20 do 0,29 co oznacza, że u prawie co trzeciego chorego był pobierany materiał do diagnostyki mikrobiologicznej. Roczny wskaźnik DDD liczony na 100 osobodni obniżył się z 59,552 w 2007r. do 39,90 w 2009r. a w 2012r. wyniósł 47,88. ZRA w skojarzeniu z innymi elementami SPA spowodowały korzystne zmiany w ordynacji antybiotyków, czyniąc podstawą do ich zastosowania wynik badania lekooporności.

WNIOSKI. ZRA wymagają nadzoru nad ich przestrzeganiem przez personel, zwłaszcza w zakresie administracyjnego ograniczenia dostępu do antybiotyków. Monitoring zmian w lekooporności flory szpitalnej jest niezbędnym elementem będącym podstawą modyfikacji ZRA.

Słowa kluczowe: *zużycie antybiotyków, szpitalna polityka antybiotyków*

WSTĘP

Konsekwencją wprowadzania przez Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych (ZKZS) systemu zarządzania jakością ISO 9001:2008 (SZJ) było opracowanie zasad racjonalnej antybiotykoterapii (ZRA). Przed ich wprowadzeniem ZKZS zebrał z poszczególnych jednostek szpitalnych oraz z apteki szpitalnej dane dotyczące stosowanych najczęściej antybiotyków. Ich analiza wykazała, że niektóre z nich były nadużywane. Około 80% budżetu antybiotyków było przeznaczane na zakup tylko 3 preparatów: amoksycyliny z inhibitorem, cefuroksymu i ciprofloksacyny, wszystkich w postaci dożylniej. Na podstawie analizy map mikrobiologicz-

nych szpitala ustalono, że flora szpitalna od kilku lat nie ulegała zmianom i składała się ze zbliżonych fenotypowo patogenów o podobnej lekooporności. Dominowały szczepy *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* i *Staphylococcus aureus*. Stagnacja ta mogła być konsekwencją nadużywania antybiotyków i zagrażała wyselekcjonowaniem bakterii o oporności do tej pory nieobserwowanej. Ustalono również, że liczba wykonywanych mikrobiologicznych badań diagnostycznych nie odpowiada rzeczywistym potrzebom. W tym kontekście było oczywiste, że antybiotyki zbyt często stosowano empirycznie. Z danych aptecznych wynikało, że brak spójnej szpitalnej polityki antybiotykowej (SPA) komplikuje prowadzenie postępowań

przetargowych. Analiza kosztów udziału antybiotyków w rocznym budżecie leków wykazała, że jest on zbyt wysoki i wynosi od 15 do 27%.

Na podstawie tych ustaleń ZKZS określił następujące priorytety dla ZRA:

- Administracyjne ograniczenie dostępu do antybiotyków jako działanie prewencyjne chroniące przed pojawieniem się we florze szpitalnej drobnoustrojów opornych na ich działanie.
- Dostosowanie diagnostyki mikrobiologicznej do rzeczywistych potrzeb w kontekście antybiotykoterapii celowanej
- Ograniczenie wskazań do antybiotykoterapii empirycznej
- Uproszczenie procedur zakupu antybiotyków w drodze przetargów
- Zmniejszenie kosztów antybiotykoterapii

Celem pracy była ocena czy wprowadzone ZRA, po pięciu latach doświadczeń, spełniły oczekiwania w zakresie wyznaczonym przez ich autorów.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto dokumentację szpitalną z lat 2001-2013 zawierającą:

1. Mapy mikrobiologiczne szpitala (2007-2013). Szczególną uwagę zwracano na fenotyp izolowanych bakterii, zwłaszcza w kontekście ich lekooporności. Liczbę wykonanych ze wskazań klinicznych badań i antybiogramów. Interpretacja wyników oznaczanej lekowrażliwości była zgodna z zaleceniami Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości.
2. Zestawienia apteczne kosztów antybiotyków (2001-2013). Analizowano roczne koszty antybiotyków w porównaniu do budżetu wszystkich leków, udział w kosztach poszczególnych antybiotyków.
3. Zarejestrowane zużycie antybiotyków w Oddziałach z podziałem na grupy antybiotyków po wprowadzeniu ZRA (2008-2013). Ich udział w kosztach i podstawy stosowania.

ZRA opracowano według następujących założeń:

Antybiotyki podzielono ze względu na działanie terapeutyczne i dostęp do nich na cztery grupy:

Grupa I – profilaktyka okołoperacyjna stosowana w przypadku, gdy nie ma wykładników zakażenia, obecne są czynniki ryzyka, planowany jest zabieg operacyjny. Dostęp bez ograniczeń.

Grupa II – antybiotykoterapia empiryczna stosowana jako monoterapia lub terapia skojarzona w przypadku, gdy istnieją wskazania kliniczne: ciężki stan pacjenta, manifestacja zakażenia, stan przedwstrząsowy (septyczny, toksyczny). Dostęp bez ograniczeń.

Grupa III – antybiotykoterapia pierwszego rzutu stosowana wówczas, gdy stan kliniczny pacjenta wymaga włączenia antybiotyku z powodu obecnych wykładników zakażenia (kliniczne, miejscowe itp.). Dostęp bez ograniczeń.

Grupa IV – antybiotykoterapia zastrzeżona może być stosowana po uzyskaniu zgody Dyrektora na piśmie. Realizacja zamówienia na antybiotyk będzie następować po złożeniu uzasadnienia w przypadku gdy: będzie tego wymagał stan kliniczny pacjenta, zastąpienie antybiotykoterapii empirycznej celowaną zgodnie z wynikiem antybiogramu, włączenie antybiotykoterapii celowanej na podstawie antybiogramu, inne sytuacje kliniczne uzasadniające użycie antybiotyku.

Ze względu na różnice w dostępie Grupę IV podzielono na IV a i IV b. Grupa IV a obejmuje antybiotyki, które znajdują się na stanie Apteki Szpitalnej. Grupa IV b to są antybiotyki, które Apteka Szpitalna będzie sprowadzać z zewnątrz i w związku z czym dostęp do nich może być wydłużony w czasie.

Zalecenia dodatkowe:

1. W każdym przypadku zaistnienia podejrzenia zakażenia należy przed włączeniem antybiotyku pobrać materiał do badania mikrobiologicznego zgodnie z instrukcją.
2. Zaleca się, aby na podstawie wyników antybiogramów w pierwszej kolejności stosować antybiotyki z Grupy III.
3. W miarę możliwości stosować zasady terapii sekwencyjnej, czyli przejścia z formy parenteralnej na doustną przestrzegając zasady kontynuacji leczenia antybiotykiem z tej samej grupy i generacji.
4. W każdym przypadku, który będzie budził wątpliwości diagnostyczne lub terapeutyczne i nie spełniał wymogów zasad stosowania antybiotyków, zwłaszcza w zakresie grupy IV, należy konsultować się z Epidemiologiem Szpitalnym.
5. Zaleca się, aby profilaktyka okołoperacyjna nie przekraczała 48 godzin, a terapia antybiotykami z grup II, III i IV była prowadzona przez co najmniej 10 dni.

Dla tego procesu SZJ Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych opracował algorytm postępowania, który przedstawiono na rycinie nr 1. ZRA zostały wprowadzone w życie rozporządzeniem dyrektora szpitala w dniu 01.10.2008 r.

Analizie różnicowej poddano mapy mikrobiologiczne szpitala, zestawienia kosztów antybiotyków, wykazy wykonanych mikrobiologicznych badań diagnostycznych przed i po wprowadzeniu ZRA. Liczbę badań mikrobiologicznych przeliczono na 1 łóżko i na 1 pacjenta, wykorzystano dane z lat 2007-2012. Celem porównania kosztów liczono procentowy udział antybiotyków w stosunku do ogólnego budżetu leków oraz udział procentowy poszczególnych antybiotyków

w stosunku do budżetu antybiotyków. Do kosztów antybiotykoterapii nie wliczano kosztów leków przeciwwgrzybiczych i przeciwwirusowych. Zużycie roczne antybiotyków przeliczono wg wskaźnika WHO zdefiniowanej dawki dobowej (DDD).

Do obliczeń użyto programu statystycznego firmy Microsoft.

WYNIKI

Mapy mikrobiologiczne szpitala w 2007 roku wykazywały, że wśród wszystkich izolatów pozyskiwanych z materiałów istotnych klinicznie dominowały szczepy: *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* i *Pseudomonas*.

Zgodnie z oznaczoną lekowrażliwością najczęściej wśród nich wykrywano następujące mechanizmy oporności: metycylinooporność gronkowców (MRSA), beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESBL) wśród *Enterobacteriaceae* zwłaszcza *Klebsiella pneumoniae* oraz karbapenemazy produkowane przez szczepy *Acinetobacter* i *Pseudomonas*.

Po 6 latach od wprowadzenia ZRA wykazano spadek liczby izolowanych opornych szczepów *Klebsiella pneumoniae* ESBL oraz *Acinetobacter baumannii* (oporny na karbapenemy). Około trzykrotnie wzrosła liczba izolatów *Pseudomonas aeruginosa*, w tym opornych na karbapenemy sześciokrotnie. Liczba izolowanych szczepów gronkowców z opornością typu MRSA nie ulegała istotnym zmianom (Tab. III).

Koszty antybiotyków sukcesywnie obniżały się, aby w 2013 roku stanowić 9,66% budżetu wszystkich leków (bez programów lekowych) (Tab. IV). Analiza szczegółowa zużycia antybiotyków wykazała, że po wprowadzeniu ZRA dwukrotnie wzrosło zużycie meropenemu w stosunku do wartości wszystkich leków. Udział kosztów meropenemu w stosunku do wartości budżetu antybiotyków w ciągu 5 lat wzrósł z 10% do 27,95% (Tab. V). Około 90% zużycia meropenemu było generowane przez 4 oddziały: intensywnej terapii dorosłych i noworodków, chirurgii ogólnej i hematologii.

Liczba badań mikrobiologicznych wykonanych z materiałów istotnych klinicznie liczona na łóżko wzrosła w latach 2007-2013 z 10,8 do 18,34. W przeliczeniu na 1 pacjenta wzrosła z 0,20 do 0,29 co oznacza, że u prawie co trzeciego chorego był pobierany materiał do diagnostyki mikrobiologicznej (Tab. II). Odsetek wykonanych badań lekooporności wzrósł z 22,78% w 2007 roku do 28,23 % w 2013 roku (Tab. I). Roczny wskaźnik DDD liczony na 100 osobodni obniżył się z 59,552 w 2007r. do 39,90 w 2009r. a w 2012r. wyniósł 47,88 (Tab. VI). Obecnie w szpitalu jest używanych 35 postaci antybiotyków.

DYSKUSJA

Problemy współczesnej medycyny w zakresie leczenia zakażeń są pochodną narastającej oporności wśród patogenów i niezadawalającej efektywności przemysłu farmaceutycznego w syntetyzowaniu nowych antybiotyków. Stanowisko WHO zostało określone w roku 2001, a za nim podążało ustawodawstwo krajów europejskich (6,7). Celem administracyjnych działań było ograniczenie: stosowania antybiotyków, narastającej lekooporności, wzrostu liczby zakażeń szpitalnych i lepszy nadzór w jednostkach lecznictwa zamkniętego nad tymi zjawiskami (8,9,10). Przykładem nadużywania antybiotyków był wskaźnik ich zużycia w SU nr 2 w Bydgoszczy w 2007 roku w przeliczeniu na DDD/100 osobodni - 59,52. W Polsce realizację tych zadań powierzono Zespołom Kontroli Zakażeń Szpitalnych (ZKZS) (10). W SU nr 2 w Bydgoszczy ZKZS działa od 1999 roku. W 2008 roku ZKZS opracował i wdrożył zasady racjonalnej antybiotykoterapii. Algorytm postępowania obowiązuje od 01.10.2008 r. Wprowadzone zasady racjonalnej antybiotykoterapii były jednym z elementów szpitalnej polityki antybiotykowej (SPA). W realizację założeń SPA zaangażowany został zarząd szpitala, apteka szpitalna i zakład diagnostyki mikrobiologicznej (1-5). W przeciwieństwie do innych tego typu projektów wprowadzony algorytm antybiotykoterapii wskazał lekarzom prowadzącym reguły postępowania nieograniczające poziomu ich decyzyjności i nie- znoszące ich odpowiedzialności za wyniki leczenia zakażeń. Konsultacja z mikrobiologiem klinicznym i/lub epidemiologiem szpitalnym jest ostatnim elementem algorytmu, zarezerwowanym dla najtrudniejszych przypadków. Podział antybiotyków na 4 grupy zróżnicował dostęp do nich. Po pięciu latach od wprowadzenia zasad racjonalnej antybiotykoterapii osiągnięto zakładane cele. Liczba badań mikrobiologicznych wzrosła prawie dwukrotnie w przeliczeniu na 1 łóżko, a liczba badań lekooporności jest wyższa o około 50% w ujęciu rocznym. Jest to dowód na przestrzeganie przez personel lekarski zasad algorytmu i ograniczenie zastosowań antybiotykoterapii empirycznej. Przeprowadzone w maju i czerwcu 2014 roku badanie PPS (*Point Prevalence Survey of Healthcare Associated Infections, ECDC 2014*) wykazało, że tylko w dwóch przypadkach pominięto zasady algorytmu, a konsumpcja antybiotyków dotyczyła 29% pacjentów (hospitalizowani włączeni do badania 438 osób). Wskaźnik procentowy zakażeń szpitalnych wyniósł 5,25%. Są to wyniki poniżej przeciętnej dla tego typu badań epidemiologicznych krajowych i zagranicznych (9). Koszty antybiotykoterapii liczone jako procentowy udział w budżecie lekowym szpitala obniżyły się do 10% i w ostatnich dwóch latach są na zbliżonym

poziomie. Zużycie roczne antybiotyków wg definowanej dawki dobowej na 100 osobodni, liczone bez antybiotykowej profilaktyki okołozabiegowej, w 2011 r. wyniosło 35,68. Jest to wartość bliska konsumpcji antybiotyków stwierdzonej w badaniu punktowym w 2014 r. Niekorzystnym efektem ZRA był wzrost zużycia meropenemu, którego udział w kosztach antybiotykoterapii wzrósł z 10% do 27%. Około 80% jego zużycia generowały oddziały o najwyższej zapadalności na zakażenia szpitalne. Niemniej w 90% przypadków był wdrażany na podstawie wyniku badania lekooporności. Reakcją komitetu zakażeń szpitalnych były wielokrotne rozmowy z ordynatorami tych oddziałów prowadzone celem zmiany tej tendencji. W 2013 roku nastąpił spadek zużycia meropenemu. Analiza map mikrobiologicznych nie wykazała narastania liczby izolatów lekoopornych, poza szczepami *Pseudomonas aeruginosa* wytwarzającymi karbapenemazy. Jest to być może efekt wzrostu zużycia meropenemu. Podział antybiotyków na grupy ze zróżnicowanym dostępem spowodował, że procedury przetargowe na ich zakup zostały w znacznym stopniu uproszczone. Obecnie w szpitalu jest stosowanych 35 postaci antybiotyków, a dożylna postać amoksycyliny z inhibitorem została w 2012 r. wycofana z receptariusza z powodu naukowo udowodnionej niskiej skuteczności. Resumując ZRA w skojarzeniu z innymi elementami SPA spowodowały korzystne zmiany w ordynacji

antybiotyków, czyniąc podstawą do ich zastosowania wynik badania lekooporności. Obniżono znacząco koszty antybiotyków, a wskaźnik DDD w przeliczeniu na 100 osobodni spadł o 11,64. Negatywnym zjawiskiem był dwukrotny wzrost zużycia karbapenemów, który być może miał wpływ na obserwowany sześciokrotny wzrost liczby izolatów *Pseudomonas aeruginosa* wytwarzających karbapenemazy.

WNIOSKI

1. Przestrzeganie przez personel ZRA wymaga ciągłego nadzoru ze strony Komitetu ds. Antybiotykoterapii i Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych.
2. Monitoring zmian w lekooporności flory szpitalnej jest niezbędnym elementem będącym podstawą modyfikacji ZRA.

Otrzymano: 27.10.2014 r.

Zaakceptowano do publikacji: 12.05.2015 r.

Adres do korespondencji:

Arkadiusz Kuziemski
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Biziela
85-168 Bydgoszcz, ul. Ujejskiego 75
tel.: (52) 365 57 29
e-mail: ArkadiuszKuziemski@interia.pl