

Zestawienia skierowane do specjalistów

Zakażenia szpitalne i oporność na leki przeciwdrobnoustrojowe to dwa szczególne zagadnienia związane ze zdrowiem wymienione w załączniku I do decyzji Komisji nr 2000/96/WE z dnia 22 grudnia 1999 r. w sprawie stopniowego obejmowania chorób zakaźnych siecią wspólnotową zgodnie z decyzją nr 2119/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady.

Zakażenia szpitalne to zakażenia, do których dochodzi podczas hospitalizacji. Obecnie preferuje się stosowanie terminu „zakażenia nabyte w związku z opieką zdrowotną”, ponieważ uwzględnia on nie tylko zakażenia nabywane w szpitalach, lecz także zakażenia nabywane w innych placówkach, gdzie świadczona jest opieka zdrowotna, na przykład w ośrodkach opieki długoterminowej, domach opieki, opiece domowej itp.

Drobnoustroje – zwane również mikroorganizmami – obejmują bakterie, wirusy, grzyby i pasożyty.

Leki przeciwdrobnoustrojowe to produkty lecznicze, które zabijają żywe drobnoustroje lub hamują ich wzrost, obejmujące między innymi:

- leki przeciwbakteryjne (często nazywane antybiotykami, skuteczne wobec zakażeń bakteryjnych),
- leki przeciwprątkowe (leki przeciwbakteryjne o skuteczności swoistej względem prątków gruźlicy i zakażeń wywoływanych innymi prątkami),
- leki przeciwwirusowe (skuteczne wobec zakażeń wirusowych, np. grypy, HIV, opryszczki),
- leki przeciwgrzybicze (skuteczne wobec zakażeń grzybiczych),
- leki przeciw pasożytnicze (skuteczne wobec malarii i innych zakażeń wywołanych przez pasożyty).

Oporność na leki przeciwdrobnoustrojowe, tj. istnienie oporności na jeden lub większą liczbę leków przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w leczeniu lub profilaktyce, nie jest chorobą, lecz cechą mogącą dotyczyć zasadniczo każdego z drobnoustrojów odpowiedzialnych za wywoływanie chorób zakaźnych wymienionych w decyzji Komisji nr 2000/96/WE oraz zakażeń szpitalnych i innych zakażeń nabytych w związku z opieką zdrowotną.

Drobnoustroje odporne względem leków przeciwdrobnoustrojowych, w tym organizmy wielolekooporne, są często odpowiedzialne za zakażenia nabywane w związku z opieką zdrowotną, ale również za zakażenia pacjentów w warunkach pozaszpitalnych; mogą występować jako składniki flory bakteryjnej zdrowych osób lub zwierząt domowych, a także w środowisku. Drobnoustroje te są również odpowiedzialne za zakażenia pochodzące od zwierząt gospodarczych; zdarza się, że są one izolowane z żywności.

Z drugiej strony wiele zakażeń nabywanych w związku z opieką zdrowotną wywoływanych jest przez drobnoustroje, które nie są odporne wobec leków

przeciwdrobnoustrojowych. Pomimo, że oba pojęcia są odrębne, jednak z przyczyn historycznych i profesjonalnych często rozpatruje się je jednocześnie.

Antybiotykooporność

Antybiotykooporność to zdolność drobnoustrojów (np. bakterii, wirusa lub pasożyta, np. pasożyta wywołującego malarię) do przeżycia w obecności leku przeciwdrobnoustrojowego.

- Jest to rodzaj przystosowania się organizmu do środowiska.
- Każde użycie leku przeciwdrobnoustrojowego zmusza drobnoustroje, by przystosowały się do jego obecności, bowiem w przeciwnym razie zginą.
- Oporność na leki przeciwdrobnoustrojowe wykształca się u drobnoustrojów kolonizujących ludzi i zwierzęta i niekiedy wywołujących u nich zakażenia, nie zaś u samych ludzi lub zwierząt. Ludzie i zwierzęta nie stają się oporni względem leków przeciwdrobnoustrojowych; jest to możliwe w przypadku bakterii i innych drobnoustrojów.
- Oporność na leki przeciwdrobnoustrojowe prowadzi do zmniejszenia lub utraty skuteczności leku przeciwdrobnoustrojowego stosowanego w celu leczenia lub profilaktyki zakażeń spowodowanych przez dany drobnoustrój.

Antybiotykooporność to zdolność bakterii do przeżywania w obecności antybiotyków.

- Bakterie są antybiotykooporne, gdy dany antybiotyk traci zdolność ich zabijania lub hamowania ich wzrostu.
- Niektóre bakterie są w naturalny sposób odporne względem niektórych antybiotyków (antybiotykooporność naturalna, czyli wewnętrzna).
- Poważniejszy problem pojawia się w przypadku, gdy bakterie zazwyczaj wrażliwe na działanie antybiotyków stają się odporne w wyniku zajścia zmian genetycznych (antybiotykooporność nabyta).
- Ponadto geny kodujące antybiotykooporność w jednym gatunku bakterii mogą w organizmie człowieka łatwo przenosić się do innych gatunków bakterii w procesie wymiany materiału genetycznego.
- W ciągłej walce o „przestrzeń ekologiczną” następuje selekcja wszystkich bakterii opornych, w miarę jak antybiotyk zabija współwystępujące z nimi bakterie, które zachowały wrażliwość.
- Wszystkie bakterie antybiotykooporne przeżywają w obecności antybiotyku i kontynuują wzrost i namnażanie się, powodując przedłużającą się chorobę, a niekiedy śmierć.
- Zakażenia wywołane bakteriami antybiotykoopornymi mogą wymagać więcej opieki, jak również zastosowania alternatywnych i droższych antybiotyków, które mogą także wywoływać większą liczbę działań niepożądanych. Leczenie zakażeń wywoływanych przez bakterie antybiotykooporne może także wymagać dożylnego podania antybiotyku w szpitalu zamiast doustnych antybiotyków, które pacjenci mogą przyjmować w domu.
- Zasadlające organizm danej osoby, bakterie antybiotykooporne mogą przenosić się na innych ludzi. Wysokie zużycie antybiotyków w populacji

(szpitalnej lub pozaszpitalnej) znacznie sprzyja takiemu rozprzestrzenianiu się.

Oporność wielolekowa to oporność drobnoustroju na wiele leków przeciwdrobnoustrojowych.

- Kwestie oporności wielolekowej dotyczą wszystkich drobnoustrojów, w tym bakterii odpowiedzialnych za zakażenia nabywane w związku z opieką zdrowotną, drobnoustroje odpowiedzialne za zakażenia przenoszone drogą wodną oraz z pokarmem, prątki gruźlicy oraz drobnoustroje odpowiedzialne za choroby przenoszone drogą płciową, np. zakażenia wirusem HIV, rzeżączkę itp.
- Wyzwanie związane z drobnoustrojami o oporności wielolekowej polega na ograniczonej liczbie pozostałych opcji leczenia pacjentów zakażonych tymi drobnoustrojami (jeśli w ogóle takie opcje istnieją).

Przykłady często występujących bakterii o oporności wielolekowej obejmują:

- metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* (MRSA),
- enterokoki oporne na wankomycynę (VRE),
- *Enterobacteriaceae* wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) (przykładami typowych przedstawicieli *Enterobacteriaceae* są *Escherichia coli* oraz *Klebsiella pneumoniae*),
- wielooporneszczepy *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Clostridium difficile*.

Dwie główne przyczyny powstawania oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe :

- stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych, wywierające na drobnoustroje presję ekologiczną i przyczyniające się do powstawania i selekcji w ich populacjach organizmów opornych na leki przeciwdrobnoustrojowe;
- rozprzestrzenianie się i przenoszenie drobnoustrojów opornych na leki przeciwdrobnoustrojowe pomiędzy ludźmi, pomiędzy zwierzętami oraz pomiędzy ludźmi a zwierzętami i środowiskiem.

W związku z tym dwoma głównymi sposobami postępowania w przypadkach oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe oraz jej kontroli i zapobiegania są:

- Racjonalne stosowanie antybiotyków (tj. tylko w razie potrzeby, odpowiednie dawki w odpowiednich odstępach czasowych i przez określony czas).
- Higieniczne środki ostrożności pozwalające na kontrolę transmisji krzyżowej drobnoustrojów opornych na leki przeciwdrobnoustrojowe (kontrolowanie zakażeń), obejmujące higienę rąk, badania przesiewowe, izolację chorych itp.

Część problemu oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe w UE jest wynikiem stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych u zwierząt gospodarczych .

- antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych i zapobieganiu im u zwierząt należą do tych samych grup związków chemicznych, co antybiotyki stosowane u ludzi, w związku z czym zwierzęta mogą być nosicielami bakterii opornych względem antybiotyków stosowanych również w leczeniu zakażeń u ludzi;
- niektóre bakterie, np. szczepy *Salmonella* i *Campylobacter*, związane są ze spożywaniem zakażonych pokarmów i wywołują biegunkę;
- z powodu ekspozycji na antybiotyki zwierzęta mogą być nosicielami antybiotykoopornych szczepów *Salmonella* i *Campylobacter*, które są następnie przenoszone przez żywność ze zwierząt na ludzi;
- ludzie mogą również nabywać antybiotykooporne bakterie w wyniku bezpośredniego kontaktu ze zwierzętami, jak to się dzieje w przypadku niektórych szczepów MRSA izolowanych ze stad zwierząt gospodarczych, zwłaszcza od świń.

Jednakże główną przyczyną antybiotykooporności u ludzi pozostaje stosowanie antybiotyków w leczeniu ludzi, w warunkach pozaszpitalnych, szpitalnych i w innych placówkach opieki zdrowotnej.

Na poziomie indywidualnym/poziomie pacjenta:

- przyjmowanie antybiotyków zawsze prowadzi do zmian normalnej flory bakteryjnej człowieka, co często powoduje działania niepożądane, np. biegunkę, jak również pojawianie się lub selekcję bakterii antybiotykoopornych;
- bakterie te są w stanie przetrwać, zazwyczaj nie wywołując zakażeń, do sześciu miesięcy, niekiedy zaś dłużej;
- pacjenci skolonizowani /będący nosicielami antybiotykoopornych bakterii są z reguły bardziej narażeni na zakażenie tymi właśnie bakteriami niż na zakażenie wrażliwymi na leki subpopulacją tej samej bakterii;
- antybiotyków nie należy używać, gdy nie jest to wymagane, np. w przypadku zakażeń wirusowych, jak przeziębienie czy grypa;
- gdy wymagane jest podanie antybiotyków (decyzję tę podejmuje lekarz wypisujący receptę), w celu zoptymalizowania skuteczności leczenia zakażenia i zminimalizowania ryzyka wystąpienia oporności powinny one być stosowane we właściwy sposób, tj. we właściwej dawce, we właściwych odstępach czasowych i przez przepisany okres;
- nawet w przypadku właściwego stosowania antybiotyków dochodzi niekiedy do wystąpienia antybiotykooporności na drodze naturalnej reakcji przystosowawczej organizmu bakterii. Każdorazowo przy wystąpieniu i rozwinięciu się antybiotykoopornych bakterii konieczne jest wdrożenie skutecznych programów kontroli zakażeń, w celu zapobieżenia przenoszeniu bakterii z zakażonych nosicieli na innych pacjentów lub osoby zdrowe.

Na poziomie populacji:

- pomiędzy państwami UE występuje duże zróżnicowanie odsetków szczepów antybiotykoopornych. Zróżnicowanie to, często charakteryzujące się nasileniem wzdłuż osi północ-południe, co można zaobserwować w

przypadku wszystkich gatunków bakterii objętych Europejskim Systemem Monitorowania Oporności na Leki Przeciwdrobnoustrojowe (EARSS);

- istnieje również duże zróżnicowanie w zużyciu antybiotyków w poszczególnych państwach członkowskich, jak to wykazują dane z Europejskiego Systemu Monitorowania Zużycia Antybiotyków (ESAC);
- jeśli wziąć poprawkę na obszar i ludność, można stwierdzić, że państwa członkowskie stosujące najwięcej antybiotyków u pacjentów ambulatoryjnych, tj. Grecja i Cypr, zużywają około trzech razy więcej antybiotyków rocznie na mieszkańca niż państwa członkowskie o najmniejszym zużyciu antybiotyków, tj. Holandia;
- poziom zużycia antybiotyków stale koreluje z poziomem antybiotykooporności, tzn. im więcej antybiotyków stosuje się w danej populacji, tym bardziej antybiotykooporne będą bakterie odpowiedzialne za zakażenia w tej populacji.

Na podstawie dyrektywy 2001/83/WE oraz prawodawstwa poszczególnych państw członkowskich antybiotyki układowe (tj. nieprzeznaczone do stosowania miejscowego) powinny być wydawane w aptekach jedynie po okazaniu recepty, uzyskanej od lekarza, lekarza dentysty, lekarza weterynarii. Mimo to w kilku państwach członkowskich nadal wydaje się leki przeciwdrobnoustrojowe bez recepty.

Od października 2008 r. pacjenci w Wielkiej Brytanii, u których nie występują objawy, ale u których rozpoznano zakażenie *Chlamydia trachomatis* (przenoszone drogą płciową), mogą otrzymać w aptekach (bez recepty) pojedynczą dawkę antybiotyku azytromycyny stanowiącą pełen cykl leczenia. Jest to jedyny wyjątek, w którym możliwe jest wydawanie antybiotyków do stosowania ogólnego bez recepty.

W kilku krajach obserwuje się malejącą tendencję stosowania antybiotyków u pacjentów ambulatoryjnych oraz antybiotykooporności bakterii najczęściej odpowiadających za zakażenia u tych pacjentów.

- sześć państw członkowskich (Francja, Belgia, Słowacja, Czechy, Słowenia i Szwecja) zakomunikowało w ostatnim czasie o malejącej tendencji stosowania antybiotyków u pacjentów ambulatoryjnych;
- we Francji i Belgii spadek ten przypisano działaniom na poziomie kraju, obejmującym roczne, ogólnokrajowe kampanie na rzecz racjonalnego stosowania antybiotyków;
- raport EARSS za rok 2007, a także dane krajowe, wykazywały malejącą tendencję oporności szczepów *Streptococcus pneumoniae* – bakterii powszechnie odpowiedzialnej za zakażenia u pacjentów ambulatoryjnych, w szczególności dzieci;
- te pozytywne doświadczenia niektórych państw członkowskich UE są podstawą Europejskiego Dnia Wiedzy o Antybiotykach – kampanii promującej ograniczenie stosowania antybiotyków w sytuacjach, gdy nie są one wymagane, na przykład w przypadkach zakażeń wirusowych, takich jak przeziębienie lub grypa.

W kilku krajach obserwuje się również malejącą tendencję oporności jednego z drobnoustrojów odpowiedzialnych za zakażenia nabywane w związku z opieką zdrowotną, tj. MRSA.

- Raport EARSS za rok 2007 donosi, że siedem państw członkowskich zgłosiło znacząco malejące odsetki MRSA wśród szczepów *Staphylococcus aureus* odpowiedzialnych za zakażenia krwi.
- Prawdopodobnie wynika to ze zwiększonego nacisku na kontrolę zakażeń, higienę rąk oraz politykę a antybiotykową w szpitalach w tych krajach, co wykazują dane z poszczególnych państw, np. ze Słowenii, z Francji i Wielkiej Brytanii.

Pomimo tak zachęcających doświadczeń, w większości państw członkowskich antybiotykooporność nadal pozostaje na wysokim poziomie lub wręcz rośnie, zwłaszcza w przypadku powszechnych bakterii, takich jak *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* czy *Pseudomonas aeruginosa*.

Ponadto w UE pojawiały się w ostatnim czasie przypadki zakażeń wywołanych przez bakterie całkowicie lub prawie całkowicie odporne na antybiotyki. Przykładami takich bakterii są *Enterobacteriaceae* wytwarzające karbapenemazę (KPC) (często *Klebsiella pneumoniae*) oraz wielolekooporne szczepy *Acinetobacter*. W leczeniu pacjentów z takimi zakażeniami brak racjonalnych opcji antybiotykoterapii; leczenie często opiera się na starych i toksycznych antybiotykach, jak np. kolistyna.

Omawiana nowa tendencja jest niepokojąca, ponieważ w fazie badań i rozwoju znajduje się bardzo niewiele związków, które byłyby potencjalnie aktywne przeciwko tym szczepom i mogłyby być wprowadzone do obrotu w okresie najbliższych 5–10 lat.

Współczesna medycyna opiera się na dostępności skutecznych antybiotyków w przypadku powikłań w postaci zakażeń lub w profilaktyce zakażeń. Bez skutecznych antybiotyków niemożliwe byłyby: intensywne opiece medyczne, przeszczepy narządów, chemioterapia nowotworów, opieka nad wcześniakami, a nawet typowe zabiegi chirurgiczne, jak wymiana stawu biodrowego lub kolanowego.

Ponieważ drobnoustroje odporne na leki nie odpowiadają na leczenie, zakażenia nimi wiążą się z większym ryzykiem wydłużenia czasu choroby, hospitalizacji, a także zgonów. Całkowite konsekwencje oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe dla wszystkich chorób zakaźnych wymienionych w decyzji Komisji nr 2000/96/WE (w tym zakażeń szpitalnych) nie są obecnie znane. Wstępne szacunki liczby zgonów dających się bezpośrednio przypisać nabywanym w szpitalach zakażeniom najczęstszymi bakteriami o oporności wielolekowej stanowią od 1/3 do 1/2 wszystkich zgonów spowodowanych zakażeniami szpitalnymi (patrz niżej) (ECDC, dane wstępne).

Oporność na leki przeciwdrobnoustrojowe jest problemem ogólnoswiatowym.

- Choć w krajach rozwijających się nadal dochodzi do zgonów ludzi z braku odpowiednich antybiotyków, antybiotykooporność wynikająca z niewłaściwego stosowania tych leków stanowi problem na każdym kontynencie.
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opublikowała globalną strategię oraz wytyczne mające pomóc poszczególnym krajom w opracowaniu systemów monitorowania antybiotykooporności i wdrożeniu interwencji (na przykład zapewnieniu dostępności antybiotyków wyłącznie z przepisu lekarza).

Podróźni wymagający hospitalizacji w trakcie wizyty w kraju o dużym występowaniu antybiotykooporności – czy to w UE, czy też poza jej granicami – a następnie powracający do kraju zamieszkania, mogą powrócić jako nosiciele lub nawet jako osoby zakażone bakteriami o wielolekowej oporności. Nawet bez kontaktu z opieką zdrowotną osoby podróżujące do krajów o wysokim rozpowszechnieniu oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe mogą powrócić do kraju zamieszkania jako nosiciele bakterii o wielolekowej oporności.