

Lekooporność bakterii w aspekcie profilaktyki zakażeń szpitalnych

Bacterial drug resistance in terms of prevention of hospital infections

BOŻENA NOWACZYK^{1/}, CELINA GLAZA^{1/}, MONIKA LORENZ^{2/}

^{1/} Zakład Pielęgniarstwa Anestezjologicznego i Intensywnej Opieki, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

^{2/} Szpital w Puszczykowie

Oporność drobnoustrojów na antybiotyki dotyczy mikroorganizmów występujących w środowisku szpitalnym oraz w populacji pozaszpitalnej i jest konsekwencją nadużywania i nieprawidłowego stosowania antybiotyków. Stosowanie antybiotyków wymaga racjonalnego podejścia, uwzględniającego efekty kliniczne oraz ryzyko selekcji lekooporności. Drobnoustroje izolowane z zakażeń coraz częściej charakteryzują się opornością na większość, a czasem nawet na wszystkie dostępne w terapii leki. Ponad 70% bakterii będących przyczyną zakażeń szpitalnych wykazuje oporność na co najmniej jeden antybiotyk. Zakażenia wywołane przez wielooporne bakterie Gram(-), szczególnie Enterobacteriaceae (głównie *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* oraz *Enterococcus* oporne na wankomycynę, zwiększają ryzyko niepowodzenia terapii, przedłużają czas leczenia i pobytu w szpitalu, stanowiąc poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Należy podjąć wszelkie działania zapobiegające szerzeniu się tych drobnoustrojów. Ograniczenie transmisji biologicznych czynników chorobotwórczych o szczególnej zjadliwości lub oporności poprzez restrykcyjne stosowanie się do podstawowych procedur kontroli zakażeń, powinno stać się priorytetem w polskich szpitalach. Aby zmniejszyć problem antybiotykooporności, konieczne jest podjęcie działań o charakterze globalnym.

Słowa kluczowe: zakażenia szpitalne, antybiotykooporność, profilaktyka

Microbial antibiotic resistance concerns the microorganisms present in the hospital environment and in the non-hospital population and is a consequence of the abuse and incorrect use of antibiotics. The use of antibiotics requires rational approach taking into account the clinical effects and risk of drug resistance selection. Microorganisms isolated from infections become increasingly resistant to most and sometimes even to all available drugs. More than 70% of the bacteria causing hospital infections show resistance to at least one antibiotic. The infections caused by Gram-negative bacteria, especially Enterobacteriaceae (mainly *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, and Vancomycin-resistant *Enterococcus* increase the risk of therapy failure, prolong treatment and hospitalization, presenting a major threat to public health. All measures should be taken to prevent the spread of these microorganisms. The reduction of transmission of biological pathogens of particular virulence or resistance through strict adherence to basic infection control procedures should become a priority in Polish hospitals. In order to reduce the problem of antibiotic resistance, it is necessary to take action on a global scale.

Key words: hospital infections, antibiotic resistance, prevention

© Hygeia Public Health 2018, 53(2): 140-148

www.h-ph.pl

Nadesłano: 25.02.2018

Zakwalifikowano do druku: 30.04.2018

Adres do korespondencji / Address for correspondence

mgr piel. Bożena Nowaczyk
Zakład Pielęgniarstwa Anestezjologicznego i Intensywnej Opieki
Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Smoluchowskiego 11, 60-179 Poznań
tel. 668 93 44 10, e-mail: bnowaczyk@ump.edu.pl

Wprowadzenie

Oporność drobnoustrojów na antybiotyki jest aktualnie jednym z najważniejszych problemów zdrowia publicznego. Zjawisko to jest konsekwencją nadużywania i nieprawidłowego stosowania antybiotyków i chemioterapeutyków. Odporność dotyczy mikroorganizmów występujących w środowisku szpitalnym oraz w populacji pozaszpitalnej. Drobnoustroje izolowane z zakażeń coraz częściej charakteryzują się opornością na wiele dostępnych w terapii leków [1]. W opublikowanym w kwietniu 2014 r. raporcie WHO „Oporność

drobnoustrojów na antybiotyki: raport podsumowujący monitorowanie antybiotykooporności na świecie w 2014 r.” (*Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*), wymienia się bardzo wysoki odsetek bakterii wieloopornych na antybiotyki (patogeny alarmowe) wśród powszechnie występujących gatunków bakteryjnych (np. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* czy *Staphylococcus aureus*), wywołujących najczęstsze szpitalne i pozaszpitalne zakażenia (zakażenia układu moczowego, zakażenia skóry i tkanki podskórnej, w tym miejsca operowanego, zakażenia

krwi czy zapalenia płuc). Dynamika zjawiska antybiotykooporności i związane z tym narastające zagrożenie dla zdrowia publicznego wpłynęło na podjęcie w ramach Wspólnoty Europejskiej szeregu ważnych inicjatyw, których celem jest przeciwdziałanie temu zjawisku, w ścisłej współpracy w ramach partnerstwa na szczeblu międzynarodowym. WHO uznała walkę z antybiotykoopornością za cel priorytetowy [2, 3]. W przyjętym w maju 2015 r., podczas 68 sesji Światowego Zgromadzenia Zdrowia, globalnym planie działań na rzecz zwalczania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, WHO wskazała jako jeden z pięciu podstawowych celów rozpowszechnienie wiedzy i zwiększenie świadomości na temat zjawiska antybiotykooporności poprzez podejmowane inicjatywy edukacyjne [4]. WHO w 2015 r. ustanowiła Światowy Tydzień Wiedzy o Antybiotykach (*World Antibiotic Awareness Week* – WAAW) [2]. Zgodnie z założeniami kampanii ma ona zaangażować jak najszerszy zakres instytucji, środowisk eksperckich, środków masowego przekazu i opinii publicznej oraz zwrócić uwagę na zjawisko antybiotykooporności, jako kluczowe zagrożenie zdrowia publicznego.

Od kilku lat prowadzone są intensywne prace nad przygotowaniem standardów stosowania antybiotyków. Ich zadaniem będzie ograniczenie ryzyka rozprzestrzeniania się niepokojącego zjawiska, jakim jest zbyt częste stosowanie antybiotykoterapii. *Antibiotic Stewardship Program* (ASP) – opracowany przez ekspertów IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), SHEA (*Society for Healthcare Epidemiology of America*) i PIDS (*Pediatric Infectious Diseases Society*) – ma na celu skoordynowanie działań polegających na promowaniu zasad racjonalnego stosowania antybiotyków: począwszy od wyboru optymalnej opcji, poprzez wybór właściwej dawki i czasu trwania terapii, aż po drogę podania leku. Ważnym aspektem ASP jest również rozwinięcie narzędzi odpowiednich do mierzenia skuteczności działań z nią związanych, czyli wykorzystanie danych mikrobiologicznych i innych wyników laboratoryjnych w praktyce klinicznej [5].

Rodzaje lekooporności

O oporności drobnoustrojów na antybiotyk mówi się wtedy, kiedy średnie stężenia hamujące populację drobnoustrojów *in vitro* są większe od stężeń możliwych do uzyskania *in vivo*. Oporność drobnoustrojów na antybiotyki jest determinowana informacją genetyczną zakodowaną w chromosomie lub na elementach ruchomych, jak plazmidy, transpozony lub integrony. Drobnoustrój może mieć oporność naturalną (posiada wówczas ‘wrodzoną’ oporność na niektóre grupy antybiotyków, gdyż albo nie posiada charakterystycznego dla nich punktu uchwytu albo antybiotyki te nie przenikają do jego wnętrza) lub nabytą [1, 6].

Oporność nabytą można podzielić na pierwotną i wtórną. Oporność pierwotna powstaje wskutek spontanicznej mutacji i może pojawiać się bez kontaktu z lekiem, kodowana jest chromosomalnie i nie może być przekazywana innym gatunkom bakterii. Oporności wtórna rozwija się w warunkach kontaktu drobnoustroju z lekiem przeciwbakteryjnym. Mechanizm genetyczny leżący u podłoża oporności wtórnej ma charakter pozachromosomalny. Odpowiedzialne za występowanie tego zjawiska są geny zlokalizowane w kolistych fragmentach DNA, leżące w cytoplazmie plazmidy. Jeden plazmid może zawierać geny oporności na kilka różnych chemioterapeutyków. Plazmidy mogą przenosić geny, kodujące oporność z jednej komórki bakteryjnej na inną. Przekazywanie plazmidów odbywa się głównie na drodze koniugacji i transdukcji [1, 6].

W efekcie nabycia genów oporności bakterie stają się częściowo lub całkowicie odporne na dany antybiotyk w wyniku rozwinięcia się kilku zasadniczych mechanizmów efektorowych [6]:

- unieczynnienie antybiotyku przez enzymy, produkowane przez bakterie;
- zmniejszenie przenikania leku przez ścianę i błonę komórkową bakterii lub czynne wypompowywanie antybiotyku z wnętrza komórki bakteryjnej (tzw. oporność transportowa);
- zmiana ilości lub konformacji receptora (lub jego otoczenia) dla chemioterapeutyku.

Najważniejsze z klinicznego punktu widzenia mechanizmy efektorowe oporności bakterii na poszczególne grupy antybiotyków według Dzierżanowskiej i wsp. [1, 6]:

Drobnoustroje izolowane z zakażeń coraz częściej charakteryzują się opornością na większość, a czasem nawet na wszystkie dostępne w terapii leki. Ponad 70% bakterii będących przyczyną zakażeń szpitalnych

Grupa antybiotyków	Mechanizmy oporności
Penicyliny i cefalosporyny I generacji	• enzymy plazmidowe typu TEM i SHV
Cefalosporyny (w tym wyższe generacje)	• β-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL) • cefalosporynazy chromosomalne (ampC)
Inhibitory β-laktamaz	• zwiększona synteza klasycznych β-laktamaz • enzymy rozkładające inhibitor
Karbapenemy	• karbapenemazy (<i>Serratia</i> , <i>Enterobacter</i>) • zmiana miejsca docelowego (<i>Proteus mirabilis</i>) • utrata białka porowego D2 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) • metaloenzymy (<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)
Glikopeptydy	• modyfikacja prekursora peptydoglikanu i spadek powinowactwa do antybiotyku
Chinolony	• modyfikacja gyrazy DNA • mechanizm modyfikujący przepuszczalność
Aminoglikozydy	• enzymy modyfikujące • zaburzenia transportu • modyfikacja miejsca docelowego

wykazuje oporność na co najmniej jeden antybiotyk [7]. Termin ‘drobnoustrój wielolekooporny’ w potocznym rozumieniu oznacza, że charakteryzuje się on opornością na więcej niż jeden lek, mający zastosowanie w leczeniu zakażenia wywołanego przez dany gatunek. Grupa ekspertów zaproszona przez Europejskie Centrum Prewencji i Kontroli Chorób (*European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC*) w Sztokholmie oraz amerykańskie Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) opracowała mające zastosowanie dla celów epidemiologii i zdrowia publicznego, definicje nabytej oporności na antybiotyki. Przyjęto następujące definicje pojęć określających kategorie oporności na antybiotyki [8]:

- MDR – wielolekooporność (*multidrug-resistance*); termin MDR oznacza niewrażliwość (klasyfikacja jako ‘oporny’, ‘średniowrażliwy’ lub ‘niewrażliwy’ w oznaczaniu lekowrażliwości *in vitro*) na co najmniej jeden antybiotyk z trzech lub więcej grup leków przeciwbakteryjnych, mających zastosowanie w leczeniu zakażeń wywołanych przez dany gatunek drobnoustroju
- XDR – rozszerzona oporność (*extensively drug resistance*); drobnoustrój jest klasyfikowany jako XDR, jeśli jest niewrażliwy (klasyfikacja jako ‘oporny’, ‘średniowrażliwy’ lub ‘niewrażliwy’ w oznaczaniu lekowrażliwości *in vitro*) na co najmniej jeden antybiotyk ze wszystkich z wyjątkiem dwóch lub mniej grup antybiotyków. Oznacza to, że drobnoustrój pozostaje wrażliwy tylko na antybiotyki z jednej lub dwóch grup leków, stosowanych w terapii zakażeń wywołanych przez ten drobnoustrój
- PDR – całkowita oporność (*pandrug-resistance*); drobnoustrój jest klasyfikowany jako PDR, jeśli wykazuje niewrażliwość (klasyfikacja jako ‘oporny’, ‘średniowrażliwy’ lub ‘niewrażliwy’ w oznaczaniu lekowrażliwości *in vitro*) na wszystkie dostępne, mające rejestrację antybiotyki, we wszystkich grupach stosowanych wobec danego gatunku drobnoustroju.

Zaproponowane definicje oporności mają zastosowanie dla gatunków bakterii, istotnych jako czynniki etiologiczne zakażeń związanych z opieką nad pacjentem w zakładach opieki zdrowotnej, u których narastanie oporności stanowi poważny problem epidemiologiczny i u których często obserwowana jest wielolekooporność. Definicje grupują populacje bakterii z nabytą opornością na antybiotyki, należące do następujących gatunków: pałeczki Gram(-) z rodziny *Enterobacteriaceae* (z wyjątkiem *Salmonella* sp. i *Shigella* sp.), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *Enterococcus* sp. oraz *Staphylococcus aureus*. Dla każdego z wymienionych gatunków, rodzajów lub rodzin drobnoustrojów zaproponowano grupy anty-

biotyków oraz zestaw antybiotyków w poszczególnych grupach, istotnych z punktu widzenia epidemiologii oporności. W kwalifikacji drobnoustroju do kategorii MDR, XDR lub PDR bierze się pod uwagę jedynie nabyte mechanizmy oporności drobnoustrojów, nie uwzględnia się natomiast leków, na które drobnoustrój wykazuje wrodzoną, naturalną, gatunkowo-specyficzną oporność [8].

Szybki wzrost oporności bakterii na antybiotyki stosowane w lecznictwie stanowi jeden z najpoważniejszych problemów współczesnej medycyny [9]. Raport z Badania Punktowego Występowania Zakażeń Związanych z Opieką Zdrowotną i Stosowania Antybiotyków (*Point Prevalence Survey of Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Use – PPS HAI&AU*) przeprowadzonego w Polsce w latach 2014-2015 wykazuje, że udział poszczególnych czynników etiologicznych zakażeń związanych z opieką zdrowotną (*Healthcare Associated Infection – HAI*) w Polsce nie odbiega od danych europejskich. Wśród bakterii Gram(+) można zauważyć w Polsce większy udział szczepów z rodzaju *Enterococcus* spp. oraz gronkowców koagulazo-ujemnych, w porównaniu z danymi z krajów UE uczestniczących w badaniu organizowanym przez ECDC. Spośród pałeczek Gram(-) HAI w Polsce zakażenia były częściej wywołane przez pałeczki z rodzaju *Klebsiella* (głównie *Klebsiella pneumoniae*), a rzadziej przez *Escherichia coli*, co jest zjawiskiem niezwykle niepokojącym, gdyż pałeczki *Klebsiella* są znacznie częściej wielolekooporne. Natomiast spośród pozostałych pałeczek Gram(-) znacznie częściej od polskich pacjentów izolowano szczepy *Acinetobacter* spp., co może wskazywać na utrzymywanie się rezerwuarów tych drobnoustrojów w środowisku szpitalnym oraz transmisji pomiędzy środowiskiem a pacjentami oraz pomiędzy pacjentami. Pomimo mniejszego udziału *Staphylococcus aureus* wśród czynników etiologicznych HAI w Polsce, odsetek szczepów metycylinoopornych utrzymuje się na zbliżonym do UE, uśrednionym poziomie. Bardzo niepokojący jest utrzymujący się w 2014 i 2015 r. wysoki udział szczepów VRE (*Vancomycin-Resistant Enterococcus*) oraz opornych na cefalosporyny III generacji pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* i opornych na karbapenemy szczepów Gram(-) pałeczek niefermentujących [10].

Enterobacteriaceae

Jednym z większych problemów są wielolekooporne pałeczki Gram(-) z rodziny *Enterobacteriaceae*, gdyż ich naturalnym rezerwuarem jest przewód pokarmowy ludzi i zwierząt, a kolonizacja tymi szczepami może utrzymywać się przez wiele miesięcy, a nawet lat. Najczęstszymi patogenami zakażeń szpitalnych są pałeczki fermentujące z rodziny *Enterobacteriaceae*, należące do gatunków: *Escherichia coli*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Enterobacter*, *Proteus*, rzadziej *Serratia* i *Citrobacter*. Powstanie *de novo* czy import wraz z pacjentem, mechanizmu oporności, zwykle w krótkim czasie pozwala drobnoustrojom opornym na zajęcie niszy ekologicznej jaką jest oddział szpitala [11-13]. Jednym z najistotniejszych klinicznie i epidemiologicznie mechanizmów oporności na leki u pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* jest wytwarzanie tzw. β -laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym (*extended-spectrum beta-lactamases* – ESBL). Są to enzymy zdolne do hydrolizy penicylin, cefalosporyn (z wyjątkiem cefamycyn, np. cefoksytyny) i monobaktamów (aztreonamu), przy czym najistotniejsza jest ich aktywność względem cefalosporyn III i IV generacji [14, 15]. Nabyte ESBL, wytwarzane są przede wszystkim przez szpitalne szczepy pałeczek różnych gatunków z rodziny *Enterobacteriaceae*. W ostatnim okresie obserwuje się je także coraz częściej u szczepów wywołujących zakażenia pozaszpitalne, głównie u *Escherichia coli*, ale także u *Salmonella* i *Shigella* [9, 16-18]. Identyfikowane są również u niektórych pałeczek niefermentujących, zwłaszcza *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* [9].

Częstość występowania ESBL wśród izolatów klinicznych *Klebsiella pneumoniae* w skali pojedynczego oddziału lub szpitala, a nawet regionu lub kraju może osiągać 40-60% i więcej [19]. Pojawiły się również szczepy wielooporne. W ostatnim czasie szczególnie niepokój budzą szczepy *Klebsiella pneumoniae* wytwarzające tzw. karbapenemazy KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), czyli β -laktamazy rozkładające wszystkie dzisiaj dostępne antybiotyki β -laktamowe, w tym karbapenemy (ertapenem, imipenem, meropenem i doripenem) często określane jako leki ostatniej szansy [20-22]. Niedawna ocena ekspertów krajowych, uczestniczących w europejskim badaniu nt. rozpowszechnienia bakterii opornych na karbapenemy (projekt EuSCAPE), analizującym występowanie i rozprzestrzenianie się *Enterobacteriaceae* produkujących karbapenemazy w krajach europejskich wykazała, że sytuacja epidemiologiczna od 2013 r. znacznie się pogorszyła. Obecnie liczba krajów raportujących międzyregionalne rozprzestrzenianie *Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae* (CPE) zwiększyła się z 13 do 38. W 2015 r. w Irlandii odsetek przypadków CPE wzrósł o 46,6% w porównaniu do 2014 r. KPC, OXA-48 i NDM, to najczęściej występujące geny karbapenemaz wykryte w Irlandii. W Polsce to przede wszystkim zwiększone występowanie *Klebsiella pneumoniae* KPC+. W grudniu 2012 r. w Poznaniu wykryto pierwszy przypadek szczepu *Klebsiella pneumoniae* wytwarzającego karbapenemazy typu New Delhi. Pałeczki *Klebsiella pneumoniae* wytwarzające karbapenemazy typu New Delhi są jednym z głównych drobnoustrojów o najbardziej zaawansowanej

lekooporności. Drobnoustroj ten posiada wybitny potencjał rozprzestrzeniania się, z łatwością tworząc szpitalne ogniska epidemiczne, a jego nosicielstwo w przewodzie pokarmowym może utrzymywać się przez kilka lat [23].

Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii

Pałeczki niefermentujące są to drobnoustroje akwenów wodnych, roślin i gleby. Do grupy tej zaliczane są: *Pseudomonas aeruginosa* (pałeczka ropy błękitnej), inne gatunki *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Flavobacterium* i *Alcaligenes*. Pałeczki *Pseudomonas aeruginosa* są przyczyną wielu groźnych zakażeń szpitalnych występujących głównie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, rzadko powodują zakażenia pozaszpitalne. Pałeczki te charakteryzuje duża naturalna oporność oraz zdolność nabywania nowych mechanizmów oporności na antybiotyki. Do antybiotyków, które stosuje się w zwalczaniu tych zakażeń zaliczane są przede wszystkim antybiotyki β -laktamowe, aminoglikozydy i fluorochinolony. Łatwość, z jaką te bakterie nabywają w szpitalach oporność na używane przez długi czas i w dużych ilościach antybiotyki, powoduje poważne problemy epidemiologiczne w szerzeniu się zakażeń oraz problemy terapeutyczne. Różnorodność mechanizmów oporności u bakterii *Pseudomonas aeruginosa* czyni je trudnymi do eradykacji ze środowiska szpitalnego. Stąd śmiertelność pacjentów związana z zakażeniami *Pseudomonas aeruginosa* jest wysoka w porównaniu z zakażeniami o innej etiologii [24, 25]. Pierwsze enzymy ESBL zidentyfikowano i opisano w latach 90. XX w. Oprócz β -laktamaz typu TEM i SHV, dobrze poznanych u rodziny *Enterobacteriaceae*, u *Pseudomonas aeruginosa* występują również enzymy typu PER, VEB, GES/IBC i BEL [25]. Bardzo często w praktyce klinicznej do leczenia zakażeń wywołanych przez pałeczki *Pseudomonas aeruginosa* stosowane są antybiotyki z grupy karbapenemów (imipenem i meropenem). W literaturze światowej coraz częściej opisywane jest zjawisko zdolności pałeczek *Pseudomonas aeruginosa* do wytwarzania enzymów hydrolizujących pierścieni E-laktamowy karbapenemów. *Pseudomonas aeruginosa* uzyskała w drodze ewolucji zdolność do produkcji karbapenemaz od innych bakterii. Przykładem jest enzym typu IMP, który cechą wytwarzania karbapenemaz nabył od gatunku *Bacillus cereus* [26, 27]. Ponadto bakterie te wykazują odporność na aminoglikozydy i fluorochinolony [24].

W grupie pałeczek niefermentujących pałeczki z rodzaju *Acinetobacter* zajmują wśród patogenów szpitalnych w oddziałach intensywnej terapii drugą pozycję (po *Pseudomonas aeruginosa*) i powodują ok. 10-15% wszystkich zakażeń szpitalnych. Najczęstszym

gatunkiem powodującym zakażenia szpitalne są pałeczki *Acinetobacter baumannii*, charakteryzujące się znaczną opornością na antybiotyki. Śmiertelność z powodu *Acinetobacter baumannii* jest zróżnicowana i wynosi od 17 do 51% [13, 28, 29]. *Acinetobacter baumannii* posiada wiele naturalnych mechanizmów oporności na antybiotyki i chemioterapeutyki, a ponadto wykazuje zdolność nabywania nowych determinantów oporności na związki przeciwdrobnoustrojowe. Coraz częściej na całym świecie izoluje się wielolekooporne szczepy *Acinetobacter baumannii* (*multidrug resistant Acinetobacter Baumannii* – MDRAB). Zdolność szczepów *Acinetobacter baumannii* do nabywania nowych determinantów oporności powoduje, że jest to jeden z najbardziej niebezpiecznych patogenów szpitalnych ostatnich dwóch dekad. Szczepy *Acinetobacter baumannii* posiadające geny oporności na karbapenemy, zlokalizowane w plazmidach, stanowią groźny rezerwuuar mechanizmów oporności, które mogą zostać przekazane innym bakteriom. Rosnąca liczba izolowanych opornych na karbapenemy szczepów z gatunku *Acinetobacter baumannii* ogranicza dostępne opcje terapeutyczne [30, 31].

Enterococcus

Zakażenia szczepami enterokoków są jednymi z częstszych zakażeń w szpitalach, gdzie występuje wysoki poziom oporności na antybiotyki. Śmiertelność podczas sepsy jest wysoka i wynosi ponad 50%. Oporność naturalna enterokoków obejmuje cefalosporyny, niskie stężenia aminoglikozydów, trimetoprim/sulfametoksazol, linkosamidy, niskie stężenia glikopeptydów u gatunków: *Enterococcus gallinarum*, *E. casseliflavus* (fenotyp VanC) oraz właściwą dla *Enterococcus faecium* obniżoną wrażliwość na penicyliny. Enterokoki posiadają również mechanizmy oporności nabytej, spośród których największe obecnie znaczenie kliniczne i epidemiologiczne mają trzy z nich: oporność na wysokie stężenia antybiotyków aminoglikozydowych (*high-level aminoglycoside resistance* – HLAR), oporność na glikopeptydy (*Vancomycin-Resistant Enterococcus* – VRE) oraz oporność na linezolid (*Linezolid-Resistant Enterococcus* – LRE) [32]. W Polsce coraz częściej izolowane są szczepy *Enterococcus faecium* i *E. faecalis* odporne na wankomycynę, nie tylko z przypadków nosicielstwa, ale także z zakażeń, szczególnie u pacjentów po przeszczepach narządów mięszzowych [13, 32].

Wytworzenie oporności na glikopeptydy przebiegało dwutorowo. W USA szczepy VRE wyselekcjonowały się pod wpływem masowego stosowania wankomycyny w terapii zakażeń szczepami metycylinoopornymi *Staphylococcus aureus* (*Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* – MRSA), a także w postaci *per os* do leczenia biegunki poantybiotykowej o etiologii

Clostridium difficile. W USA nie zaobserwowano pozaszpitalnych rezerwuuarów VRE. Natomiast w Europie za główny rezerwuuar szczepów VRE uznawane są zwierzęta hodowlane (np. kurczaki) karmione paszą z dodatkiem awoparcyny (glikopeptyd; od 1998 r. w krajach UE zabroniony suplement paszowy). Produkty spożywcze pochodzenia zwierzęcego uznaje się za jedne z ważniejszych wektorów uczestniczących w przenoszeniu szczepów VRE od zwierząt do człowieka. Wykazano, że wycofanie awoparcyny, jako stymulatora wzrostu w fermach drobiowych w Niemczech, spowodowało spadek nosicielstwa kałowego z 12 do 3% [13, 33]. Drugim, również pozaszpitalnym rezerwuarem szczepów VRE, mogą być ludzie zdrowi – bezobjawowi nosiciele. Uprzednie skolonizowanie szczepami VRE może doprowadzić do zakażenia VRE. Jednak u osób z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym zakażenia rozwijają się rzadziej, gdyż taka populacja nosicieli jest mniej podatna na zakażenia. Nosicielstwo VRE w odbycie może utrzymywać się przez długi czas – od kilku tygodni do kilku miesięcy. Większość zarejestrowanych w Polsce ognisk epidemicznych o etiologii VRE była i jest spowodowana przez gatunek *Enterococcus faecium*, który jest głównym źródłem oporności na glikopeptydy o fenotypie *vanA* i *vanB* [32, 33].

Staphylococcus aureus

Naturalnym rezerwuarem gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) jest człowiek, a bezobjawowe nosicielstwo jest częstsze niż zakażenia. Występuje w populacji ludzkiej, kolonizując skórę, śluzówkę przedślonka nosa, gardła, odbytu i pochwy [13]. Okres nosicielstwa u człowieka jest niezwykle zróżnicowany i zależy nie tylko od potencjału epidemiologicznego gronkowca, ale przede wszystkim od wieku chorego, występowania towarzyszącej choroby przewlekłej (np. niewydolności nerek, defektów układu immunologicznego), uwarunkowań genetycznych, a także długości czasu hospitalizacji pacjenta [34]. Pacjenci skolonizowani przez *Staphylococcus aureus* są głównym źródłem zakażeń w szpitalach. Szacuje się, że 10-20% populacji ludzi jest stałymi, a 50% tymczasowymi nosicielami gronkowca złocistego. Nosicielstwo dotyczy także 25% personelu medycznego w szpitalach [13, 34, 35]. Bezobjawowe nosicielstwo jest częstsze niż zakażenia. *Staphylococcus aureus* może powodować epidemie szpitalne, zakażenia endemiczne lub sporadyczne. Wielolekooporne szczepy *Staphylococcus aureus* są główną przyczyną zakażeń skóry i tkanek w środowisku pozaszpitalnym i drugim najważniejszym patogenem powodującym zakażenia szpitalne, w tym bakteriemie, zapalenie płuc i zakażenia miejsc operowanych. Wśród pacjentów oddziałów dermatologicznych odsetek *Staphylococ-*

cus aureus opornego na metycylinę (MRSA) wśród wszystkich zakażeń skóry może sięgać nawet ponad 22%. Infekcje o etiologii gronkowcowej mają bardzo wysoki wskaźnik śmiertelności i stanowią poważne obciążenie finansowe placówek medycznych. Do czynników znacząco zwiększających prawdopodobieństwo zakażenia gronkowcem złocistym w szpitalach należą: owrzodzenia i rany skóry oraz tkanek, stosowanie wkłuc centralnych, stosowanie cewników, rany pooperacyjne i pozabiegowe, dożylnie stosowanie leków, przyjmowanie przez chorych leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów i choroby wątroby [13, 34]. Z klinicznego i epidemiologicznego punktu widzenia najważniejszym obecnie mechanizmem oporności *Staphylococcus* spp. na antybiotyki β -laktamowe jest oporność na metycylinę, która w praktyce oznacza oporność na wszystkie stosowane antybiotyki β -laktamowe. Szczepy takie określa się mianem MRS (*methicillin resistant Staphylococcus*; MRSA – *Staphylococcus aureus* i MRCNS – gronkowce koagulazoujemne). Szczepy *Staphylococcus aureus* oporne na metycylinę izolowane dotychczas od pacjentów szpitalnych (*hospital acquired MRSA* – HA-MRSA) są z definicji wielooporne, najczęściej niewrażliwe na tetracykliny, aminoglikozydy, makrolidy i linkosamidy, a często również na fluorochinolony, chloramfenikol, trimetoprim/sulfametoksazol, kwas fusydowy i rifampicynę. Ulegają one selekcji w środowisku szpitalnym przede wszystkim na skutek niewłaściwego i bardzo szerokiego stosowania β -laktamów, zwłaszcza cefalosporyn. Oporność ta jest spowodowana produkcją dodatkowego białka wiążącego penicyliny PBP2a o zmniejszonym powinowactwie do antybiotyków β -laktamowych. Szczepy te ponadto mają najczęściej zdolność wytwarzania β -laktamaz, a więc posiadają podwójny mechanizm oporności. Szczepy MRSA stanowią poważny problem, ponieważ niezależnie od oporności na β -laktamy wykazują oporność na wiele innych antybiotyków oraz środków przeciwbakteryjnych, a niejednokrotnie mogą być przyczyną epidemii. Pojawiły się również doniesienia o izolacji gronkowców o zmniejszonej wrażliwości na antybiotyki glikopeptydowe (*vankomycin-intermediate Staphylococcus aureus* – VISA), a także szczepów opornych na wankomycynę (*vancomycin-resistant Staphylococcus aureus* – VRSA) – antybiotyki stanowiące dotychczas ‘ostatnią deskę ratunku’ w infekcjach gronkowcowych [36, 37]. W maju 2013 r. wyizolowany został pierwszy szcep VRSA w Europie. Miało to miejsce w Portugalii, która charakteryzuje się jednym z najwyższych odsetków zakażeń spowodowanych przez izolaty MRSA. Częściej niż VRSA pojawiają się gronkowce złociste o obniżonej wrażliwości na wankomycynę (VISA), również sprawiające kłopot w zakresie doboru odpowiedniej terapii lekowej. W szpitalach izolowane są najczęściej od pacjentów dializowanych z przewlekłą

niewydolnością nerek [34]. Opisano także gronkowce oporne na wankomycynę, linezolid, chinuprystynę/dalfopristynę oraz daptomycynę [37, 38].

Profilaktyka zakażeń szpitalnych

W Polsce rocznie jest hospitalizowanych ok. 8 mln pacjentów [39, 40]. Badania punktowe zakażeń związanych z opieką zdrowotną (*Healthcare Associated Infection* – HAI) prowadzone w polskich szpitalach wskazują na chorobowość ok. 6-7% [39, 41]. Przy uwzględnieniu zawyżania wyników badań punktowych w stosunku do zachorowalności, można założyć, że ok. 5% pacjentów polskich szpitali ulega zakażeniom szpitalnym, co daje roczną liczbę zakażeń szpitalnych ok. 400 tys. [39]. Częstotliwość występowania zakażeń pozostaje w ścisłym związku z rodzajem zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych wykonywanych u pacjentów. Według WHO liczba zakażeń szpitalnych (a raczej ich rozpoznawalność) powinna oscylować w granicach 5-10%. Jeśli wskaźnik występowania ww. infekcji jest niższy, nie musi to świadczyć o wysokim poziomie sanitarno-epidemiologicznym badanej jednostki, ale jedynie o niewielkim zainteresowaniu tematem lub o niepoświęcaniu temu zagadnieniu należytej uwagi [2-4]. Działania na szczeblu unijnym doprowadziły do przyjęcia ogólnych i szczegółowych definicji przypadku zakażeń związanych z opieką zdrowotną oraz zapewniły znormalizowaną metodologię i ramy krajowego nadzoru nad zakażeniami związanymi z opieką zdrowotną [42, 43]. Szpitale w Polsce dla celów formalno-prawnych powinny posługiwać się nadal definicją ustawową zakażenia z 2008 r., natomiast dla celów monitorowania i rejestracji, w szczególności punktowego, tj. 1-3-dniowych audytów w oddziałach, wskazane jest przyjęcie definicji zgodnie z decyzją wykonawczą Komisji Europejskiej. Definicja ustawowa z 2008 r. określa ogólne kryteria oceny zakażenia, tj. za zakażenie szpitalne należy uznać zakażenie, które wystąpiło w związku z udzieleniem świadczeń zdrowotnych, w przypadku gdy choroba nie pozostawała w okresie wylegania w momencie udzielania świadczeń zdrowotnych albo wystąpiła po udzieleniu świadczeń zdrowotnych, jednak w okresie nie dłuższym niż najdłuższy okres jej wylegania [42-44]. Nowoczesna medycyna wiąże się z ryzykiem rozwoju zakażeń, a zatem z koniecznością intensywnego leczenia przeciwdrobnoustrojowego, które może skutkować nabywaniem przez bakterie oporności na antybiotyki.

Zakażenia wywołane przez drobnoustroje oporne na antybiotyki rejestrowane są zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci. Wielooporne bakterie Gram(-) mogą być odpowiedzialne za więcej niż 50% infekcji związanych z opieką medyczną [45]. Największa epidemia, jaką obserwowano w jednostkach

opieki zdrowotnej w ostatnich latach w Europie, obejmowała zakażenia pacjentów drobnoustrojami z rodziny *Enterobacteriaceae* produkującymi NDM-1, obecnymi w ponad 50 placówkach w centralnej Polsce. Natomiast w południowej części kraju stwierdzono jedną z najwyższych prevalencji lekoopornych pałeczek niefermentujących [5]. Należy podjąć wszelkie działania zapobiegające szerzeniu się tych drobnoustrojów. Efektywne systemy kontroli HAI mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia zakażeń o 55-70% [39]. Za najważniejsze elementy skutecznego programu kontroli zakażeń uznaje się obecność wyszkolonego personelu, efektywne monitorowanie zakażeń szpitalnych i obecność działających procedur profilaktyki zakażeń [39, 46, 47]. Zgodnie z zaleceniami WHO oraz Komisji Europejskiej, w każdym kraju powinna zostać ustalona strategia kontroli HAI na szczeblu ogólnokrajowym, która jest koordynowana przez dedykowaną jednostkę administracji państwowej [39, 41, 48]. Działania krajowego ośrodka referencyjnego ds. kontroli HAI są wspierane przez komitet doradczy, który stanowi grupa ekspertów. Grupę ekspertów powinni stanowić przedstawiciele towarzystw i stowarzyszeń, z wieloletnim doświadczeniem w realizacji programów kontroli zakażeń szpitalnych. Krajowy Ośrodek Referencyjny może być powołany przy Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego – Państwowym Zakładzie Higieny (NIZP-PZH).

Monitorowanie zakażeń związanych z opieką zdrowotną jest bieżącym, systematycznym zbieraniem danych, ich analizą, interpretacją i przekazywaniem informacji zwrotnej o wynikach monitorowania wszystkim osobom zainteresowanym, w celu zaplanowania i wdrożenia właściwych praktyk profilaktyki zakażeń [39, 49]. Wykazano, że włączenie monitorowania (w tym również monitorowania lekowrażliwości drobnoustrojów i polityki antybiotykowej) do programu kontroli zakażeń szpitalnych wpływa na zmniejszenie częstości występowania HAI [50]. Monitorowanie lekowrażliwości powinno obejmować drobnoustroje i antybiotyki uznawane za kluczowe ze względu na nabyte mechanizmy i wynikające z nich fenotypy oporności.

W maju 2016 r. ukazały się nowe wytyczne, opracowane przez ekspertów IDSA, SHEA i PIDS, dotyczące zarządzania lekami przeciwdrobnoustrojowymi. Rekomendacje mają za zadanie racjonalizację, a przez to ograniczenie stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych. Należy rozpocząć badania dotyczące nie tylko rozprzestrzeniania się lekooporności, lecz także możliwości jej ograniczania oraz wdrożenia elementów służących kontrolowaniu konsumpcji antybiotyków, zwłaszcza porównawczych z zastosowaniem wartości tzw. definiowanej dawki dobowej (*defined daily dose* – DDD), która w polskich szpitalach jest

rzadkością [5]. Spośród gatunków uznawanych za istotne czynniki etiologiczne HAI monitorowaniu najczęściej są poddawane: pałeczki jelitowe z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus* spp. oraz *Staphylococcus aureus* [51]. Kluczowe miejsce w zabieganiu, w redukcji zakażeń szpitalnych i transmisji wieloopornych patogenów chorobotwórczych zajmuje higiena rąk [52-54]. Istnieją przekonujące dowody na to, że poprawa higieny rąk uzyskana dzięki wdrożeniu wielomodalnych strategii może doprowadzić do zmniejszenia wskaźników zakażeń związanych z opieką zdrowotną. Ponadto w wielu badaniach potwierdzono, że po wdrożeniu strategii na rzecz poprawy higieny rąk następował trwały spadek występowania izolatów bakteryjnych opornych na działanie wielu leków oraz kolonizacji pacjentów pomimo, że nie przedstawiono w nich wskaźników zakażeń [55, 56]. W badaniach prowadzonych na oddziale intensywnej terapii w czasie rutynowej opieki nad chorymi zakażonymi lub skolonizowanymi szczepami wieloopornymi, przeniesienie *Acinetobacter baumannii* MDR lub *Pseudomonas aeruginosa* MDR odnotowano odpowiednio u 39 i 8% osób należących do personelu [56]. WHO zaleca, aby higienę rąk przeprowadzać w miejscu sprawowania opieki lub wykonywania procedur. Z tego powodu produkty potrzebne do czynności higienicznych (np. preparaty z alkoholem do dezynfekcji) powinny być łatwo dostępne w miejscu opieki nad pacjentem, tak, aby pracownicy ochrony zdrowia mogli myć lub dezynfekować ręce przed opuszczeniem strefy pacjenta [57].

Podsumowanie

Nowoczesna medycyna wiąże się wieloma możliwościami terapeutycznymi, ale również z ogromnym ryzykiem rozwoju zakażeń, a zatem z koniecznością intensywnego leczenia przeciwdrobnoustrojowego, które może skutkować nabywaniem przez bakterie oporności na antybiotyki. Drobnoustroje izolowane z zakażeń coraz częściej charakteryzują się opornością na większość, a czasem nawet na wszystkie dostępne w terapii leki. Należy podjąć wszelkie działania zapobiegające szerzeniu się tych drobnoustrojów. Efektywne systemy kontroli HAI mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia zakażeń o 55-70%. Za najważniejsze elementy skutecznego programu kontroli zakażeń uznaje się obecność wyszkolonego personelu, efektywne monitorowanie zakażeń szpitalnych i obecność działających procedur profilaktyki zakażeń.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

1. Borowiec D. Mechanizmy bakteryjnej oporności na antybiotyki. [w:] Zakażenia szpitalne. Dzierżanowska D (red). *α-medica prees*, Bielsko-Biała 2008: 475-497.
2. Mazińska B. Wiedza na temat stosowania antybiotyków i zjawiska antybiotykoodporności – wyniki badania Special Eurobarometr 445. Aktualności Narodowego Programu ochrony antybiotyków 4/2016. http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/biuletyn/biuletyn%20npoa_4_2016.pdf (19.04.2017).
3. The evolving threat of antimicrobial resistance – Options for action. WHO, Geneva 2012. <http://www.who.int/iris/handle/10665/44812> (19.04.2017).
4. Mazińska B, Świtowa Organizacja Zdrowia i Unia Europejska w przeciwdziałaniu zjawisku oporności bakterii na antybiotyki. Aktualności Narodowego Programu ochrony antybiotyków 3/2014. http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/biuletyn/biuletyn_npoa_3_2014.pdf (19.04.2017).
5. Tomaszewicz A, Wójkowska-Mach J. Rekomendacje Antibiotic Stewardship Program, ze szczególnym uwzględnieniem wytycznych dotyczących mikrobiologii oraz ich realizacja w polskich szpitalach. *Forum Zakażeń* 2017, 8(2): 85-88.
6. Mazur E, Klag S. Mechanizmy lekooporności bakterii. *Med Rodz* 2004, 6: 278-281.
7. Krzowska-Firyć J, Kozłowska A, Sukhadia T, Al-Mosawi LK. Hospital-acquired infections caused by antibiotic resistant bacteria. *Post Nauk Med* 2014, 27(11): 783-786.
8. Żabicka D, Literacka E, Bojarska K. MDR, XDR, PRR – jednolite, międzynarodowe definicje nabytej oporności drobnoustrojów na antybiotyki. Aktualności Narodowego Programu ochrony antybiotyków 3/2012. http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/biuletyn/biuletyn_npoa_3-2012.pdf (19.04.2017).
9. Nikonorow E, Baraniak A, Gniadkowski M. Oporność bakterii Enterobacteriaceae na antybiotyki β-laktamowe wynikająca z wytwarzania β-laktamaz. *Post Mikrobiol* 2013, 52(3): 261-271.
10. Deptuła A, Trejnowska E, Ozorowski T i wsp. Badanie punktowe zakażeń związanych z opieką zdrowotną i stosowania antybiotyków w szpitalach pracujących w systemie ostrego dyżuru (PPS HAI&AU) w Polsce. Raport z badania prowadzonego w latach 2014-2015. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2016. http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/raport_PPS_20160110.pdf (10.12.2017).
11. Sokół-Leszczynska B, Leszczynski P. Wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne z punktu widzenia mikrobiologa – część 1. *Biul SHL*, 2014, 48(1-2): 6-17.
12. Żabicka D, Hryniewicz W. Rozprzestrzenianie się oporności na karbapenemy u pałeczek jelitowych w Polsce. http://www.korl.edu.pl/pdf/Warning_NDM_2013.pdf (19.04.2017).
13. Dzierżanowska D, Fangrat A. Patogeny zakażeń szpitalnych. [w:] Zakażenia szpitalne. Dzierżanowska D (red). *α-medica prees*, Bielsko-Biała 2008: 11-47.
14. Wierzbę J, Rybak B, Bronk M i wsp. Nosicielstwo i zakażenia pałeczkami z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzającymi szeroko spektralne Beta-laktamazy ESBL u pacjentów Oddziału Niemowlęcego Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2002-2005. *Ann Acad Med Gedan* 2009, 39: 155-162.
15. Gniadkowski M, Żabicka D, Hryniewicz W. Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2009. Oznaczanie wrażliwości pałeczek Gram-ujemnych. http://www.korl.edu.pl/pdf/02-Rek2009-Paleczki_z_rodziny_Enterobacteriaceae.pdf (26.04.2017).
16. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005, 18(4): 657-686.
17. Jarzab A, Górska-Frączek S, Rybka J, Witkowska D. Zakażenia pałeczkami jelitowymi – diagnostyka, oporność na antybiotyki i profilaktyka. *Post Hig Med Dosw* 2011, 65: 55-72.
18. Będzichowska A, Kalicki B, Jobs K, et al. Retrospective analysis of ESBL (plus) urinary tract infection, taking into consideration its frequency and treatment – own experience. *Hygeia Public Health* 2016, 51(1): 51-57.
19. Empel J, Baraniak A, Literacka E, et al. Molecular survey of β-lactamases conferring resistance to newer β-lactams in Enterobacteriaceae isolates from Polish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52(7): 2449-2454.
20. Juda M, Malm A. Mechanizmy oporności pałeczek Gram-ujemnych z rodziny Enterobacteriaceae na karbapenemy. *Forum Zakażeń* 2013, 4(1): 53-57.
21. Skrzypek K, Malm A. Oporność bakterii na karbapenemy w aspekcie zdrowia publicznego. *Zdr Publ* 2012, 122(2): 201-205.
22. Mączyńska B, Neumann K, Junka A i wsp. Analiza cech warunkujących selekcję i przeżywalność w środowisku szpitalnym u szczepów *Klebsiella* izolowanych z ognisk epidemicznych. *Forum Zakażeń* 2013, 4(2): 77-97.
23. Mączyńska A. Enterobacteriaceae produkujące karbapenemazy. Kompendium opieki nad pacjentem w aspekcie profilaktyki zakażeń szpitalnych. *Academy Medical Training and Consulting* 2016.
24. Wolska K, Kot B, Piechota M, Frankowska A. Oporność *Pseudomonas aeruginosa* na antybiotyki. *Post Hig Med Dosw* 2013, 67: 1300-1311.
25. McGowan Jr JE. Resistance in nonfermenting Gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* 2006, 119(6 suppl 1): S29-S36.
26. Sacha P, Wieczorek P, Ojdana D i wsp. Odporność szczepów *Pseudomonas aeruginosa* na karbapenemy po inkubacji z subinhibicyjnymi stężeniami Imipenemu i Meropenemu. *Now Lek* 2011, 80(4): 258-265.
27. Dorotkiewicz-Jach A, Futoma-Kołocho B. Oporność *Pseudomonas aeruginosa* na karbapenemy. *Laboratorium* 2013, 11-12: 64-66.
28. Golec K, Golec Ł, Gruszca J. Ocena flory bakteryjnej izolowanej od chorych w Szpitalu Wojewódzkim nr 2 w Rzeszowie w latach 2004-2006. *Prz Med Uniw Rzesz* 2009, 1: 70-77.
29. Kuziemski A, Czerniak B, Frankowska K, Gonia E. Epidemiologia molekularna szczepów *Acinetobacter baumannii* izolowanych w latach 2008-2010 w Szpitalu Uniwersyteckim nr 2 w Bydgoszczy. *Prz Epidemiol* 2012, 66(3): 403-407.
30. Bogiel T, Kwiecińska-Piróg J, Jachna-Sawicka K, Gospodarek E. Szczepy *Acinetobacter baumannii* odporne na karbapenemy. *Med Dośw Mikrobiol* 2010, 62: 119-126.

31. Namysłowska A, Laudy AE, Tyski S. Mechanizmy oporności *Acinetobacter baumannii* na związki przeciwbakteryjne. *Post Mikrobiol* 2015, 54(4): 392-406.
32. Kuch A, Żabicka D, Hryniewicz W. Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2009. Oznaczenie wrażliwości *Enterococcus* spp. <http://www.korld.edu.pl/pdf/04-Rek2009-Enterokoki.pdf> (12.05.2017).
33. Talaga K, Bulanda M. Czy enterokoki odporne na wankomycynę stanowią problem w polskich szpitalach? *Prz Epidemiol* 2015, 69(4): 861-864.
34. Nowakowicz-Dębek B, Wlazło Ł, Kasela M, Ossowski M. Epidemiologia wielolekoopornych szczepów *Staphylococcus aureus*. *Probl Hig Epidemiol* 2016, 97(2): 106-112.
35. Karyński M, Krzysztoń-Russjan J, Grzesiowski P. Zmiany w epidemiologii inwazyjnych klonów MRSA w wybranych szpitalach w Polsce. *Prz Med Uniw Rzesz Inst Leków* 2012, 3: 311-317.
36. CDC. *Staphylococcus aureus*, resistant to vancomycin – United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002, 51(26): 565-567.
37. Żabicka D, Hryniewicz W. Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2010. Oznaczenie wrażliwości ziarniaków Gram-dodatnich z rodzaju *Staphylococcus* spp. http://www.korld.edu.pl/pdf/Rekomendacje_2010_gronkowce.pdf (10.12.2017).
38. Szymanek-Majchrzak K, Młynarczyk A, Młynarczyk G. Oporność *Staphylococcus aureus* na glikopeptydy. *Post Mikrobiol* 2013, 52(2): 171-184.
39. Bulanda M, Burzyńska B, Ciążyński M i wsp. System kontroli zakażeń związanych z opieką zdrowotną w Polsce 2016. Stowarzyszenie Epidemiologii Szpitalnej, Polskie Towarzystwo Zakażeń Szpitalnych, Polskie Stowarzyszenie Pielęgniarek Epidemiologicznych, Małopolskie Stowarzyszenie Komitetów i Zespołów ds. Zakażeń Szpitalnych. http://www.ses.edu.pl/files/download/system_kontroli_zakazen_szpitalnych_w_polsce_0.pdf (10.12.2017).
40. *Zdrowie i Ochrona Zdrowia w 2014 roku*. GUS, Warszawa 2015. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5513/1/5/1/zdrowie_i_ochrona_zdrowia_w_2014.pdf (10.06.2017).
41. Bulanda M, Wójkowska-Mach J. Zakażenia szpitalne w jednostkach opieki zdrowotnej. PZWL, Warszawa 2016.
42. Wójkowska-Mach J, Heczko PB. Definicje i kryteria rozpoznania zakażenia szpitalnego stosowane w różnych populacjach pacjentów. *Forum Zakażeń* 2012, 3(1): 43-47.
43. Definicje zakażeń szpitalnych na podstawie decyzji wykonawczej Komisji Europejskiej nr 2012/506/UE z dnia 8 sierpnia 2012 r. (Dz.U. UE z dnia 27.09.2012 r., tom 55). http://www.shl.org.pl/publikacje/BiuletynSHL_45.pdf (10.12.2017).
44. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. (Dz.U. 2008 nr 234 poz. 1570).
45. Rożkiewicz D. Aspekty kliniczne zakażeń wywołanych przez wielooporne bakterie Gram-ujemne. *Forum Zakażeń* 2017, 8(1): 33-41.
46. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011, 32(2): 101-114.
47. Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985, 121(2): 182-205.
48. Soule BM, Memish Z, Malani PN. Best practices in infection prevention and control. Joint Commission International, SHEA (2nd ed), Illinois 2012. http://www.jointcommissioninternational.org/assets/1/14/bpipc11_sample_pages6.pdf (10.12.2017).
49. German RR, Lee LM, Horan JM, et al. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50(RR-13): 1-35.
50. Gastmeier P, Sohr D, Schwab F, et al. Ten years of KISS: the most important requirements for success. *J Hosp Infect* 2008, 70(Suppl 1): 11-16.
51. Żabicka D. Monitorowanie lekowrażliwości drobnoustrojów. *Zakażenia* 2013, 6: 77-83.
52. Miętkiewicz S, Siczynska B, Dyk D. Higiena rąk a redukcja zakażeń. Czy warto podejmować działania na rzecz poprawy higieny rąk? *Probl Hig Epidemiol* 2014, 95(3): 580-585.
53. Allegranzi B, Pittet D. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. *J Hosp Infect* 2009, 73(4): 305-315.
54. Cheng VC, Wong LM, Tai JW, et al. Prevention of nosocomial transmission of norovirus by strategic infection control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011, 32(3): 229-237.
55. Guide to implementation. A Guide to the Implementation of the WHO Multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy. WHO, Geneva 2009. http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IER_PSP_2009.02_eng.pdf (30.06.2017).
56. Goślińska-Kuźniarek O, Karpiński TM. Znaczenie higieny rąk u pracowników służby zdrowia. *Forum Zakażeń* 2014, 5(2): 79-84.
57. Ciuruś M. Higiena rąk obowiązkiem personelu mającego kontakt z pacjentami. *Forum Zakażeń* 2013, 4(3): 199-205.