

ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ: PRZYCZYNY I KONSEKWENCJE

Beata Mazińska*, Waleria Hryniewicz

Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Wpłynęło w maju, zaakceptowano w lipcu 2020 r.

Streszczenie: Oporność na antybiotyki patogenów bakteryjnych (AMR) jest uważana za jedno z najpoważniejszych zagrożeń dla zdrowia publicznego o wymiarze globalnym. Celem publikacji jest analiza przyczyn i konsekwencji oporności na antybiotyki oraz działań, które należy podjąć w celu zmniejszenia tego zagrożenia. Nadużywanie i niewłaściwe stosowanie antybiotyków jest w dużej mierze odpowiedzialne za pojawienie się i rozprzestrzenienie się opornych patogenów. Występują one nie tylko u ludzi, zwierząt, roślin i środowisku. Innym czynnikiem, który przyczynia się do globalnego rozprzestrzeniania się opornych patogenów, są złe warunki sanitarne, spotykane głównie w krajach o niskim i średnim dochodzie. Rozprzestrzenianiu opornych szczepów sprzyjają niskiej jakości programy kontroli zakażeń jak też brak wdrożonych programów polityki antybiotykowej. Czynniki, które mają wpływ na wzrastającą oporność patogenów bakteryjnych to również ruchy ludności, turystyka, w tym medyczna, intensywna wymiana handlowa i zmiany klimatu. W publikacji omówiono konsekwencje AMR zarówno kliniczne, mikrobiologiczne, epidemiologiczne jak też ekonomiczne i psychologiczne. Na zakończenie przedstawiono wybrane dokumenty WHO i Unii Europejskiej leżące u podstaw programu „Jedno zdrowie”. Omówiono znaczenie w walce z AMR szeroko zakrojonych kampanii edukacyjnych skierowanych do lekarzy, decydentów medycznych i ogółu społeczeństwa, takich jak Europejski Dzień Wiedzy o Antybiotykach (EU) oraz Światowy Tydzień Wiedzy o Antybiotykach (WHO).

1. Wstęp. 2. Sytuacja epidemiologiczna oporności w Polsce na tle krajów Wspólnoty Europejskiej. 3. Przyczyny narastania i rozprzestrzeniania się zjawiska antybiotykoooporności. 4. Konsekwencje narastającej lekooporności drobnoustrojów. 5. Jakie działania podjęto w walce z antybiotykooopornością i jakie są ich rezultaty? 6. Podsumowanie

ANTIMICROBIAL RESISTANCE: CAUSES AND CONSEQUENCES

Abstract: Antimicrobial resistance (AMR) is considered as one of the most important threats for public health with global dimensions. The aim of this paper is to analyze the causes and consequences of antimicrobial resistance and the actions which should be taken in order to reduce this threat. Overuse and misuse of antibiotics are believed to be responsible for the emergence of resistant pathogens. These occur not only in human medicine but also in veterinary medicine, animal husbandry and plant production. Another factor which contributes to the global spread of resistant pathogens is low sanitation, mainly encountered in low and middle income countries. However, low quality infection control programs and the lack of antibiotic stewardship programs also contribute to the dissemination of resistant strains. Other factors which were shown to have impact are population movement, medical tourism, intensive trade exchange and climate change. The consequences of increased resistance such as medical, microbiological, epidemiological, psychological and economic are also discussed. Finally, several documents of WHO and European Union underlying “One health” approach in the combat of resistance as well as international projects addressing problem of AMR are described. The importance of broad education campaigns targeting medical professionals, health care decision makers and general public in combat of AMR such as European Antibiotic Awareness Day (EU) and International Antibiotics Awareness Week (WHO) are also discussed.

1. Introduction 2. The epidemiological situation of resistance in Poland in comparison with EU countries 3. Causes of the rise and dissemination of antibiotic resistance. 4. Consequences of increasing AMR. 5. What actions have been taken in the fight against antibiotic resistance and what are their results. 6. Summary

Słowa kluczowe: antybiotykoooporność, przyczyny AMR, konsekwencje AMR, przeciwdziałanie AMR

Key words: Antimicrobial resistance, causes of AMR, consequences of AMR, combating antibiotic resistance

1. Wstęp

Oporność na antybiotyki patogenów bakteryjnych (AMR) stała się jednym z najpoważniejszych problemów współczesnej medycyny i zdrowia publicznego o zasięgu globalnym. Po ponad dziewięćdziesięciu latach od odkrycia penicyliny stwierdza się występowanie opornych szczepów wśród wszystkich gatunków bakterii i wobec każdej grupy antybiotyków. Coraz częś-

ziej obserwowane są szczepy wieloantybiotykoooporne (MDRO, Multidrug Resistant Organisms). Sytuacja ta prowadzi do znacznego ograniczenia możliwości skutecznej terapii zakażeń nie tylko w szpitalach, ale również w lecznictwie otwartym. Wymiar zagrożeń, które niesie ze sobą AMR porównywany jest do katastroficznych skutków wynikających ze zmian klimatu, co już w 2013 roku podkreślała Dame Sally Davis, naczelna lekarz Wielkiej Brytanii [18]. Problem ten został

* Autor korespondencyjny: dr n. o zdr. Beata Mazińska, Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków, ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa; tel. 22 841 33 67, e-mail: b.mazinska@nil.gov.pl

bardzo mocno wskazany w dokumencie „Antimicrobial Resistance: Global Report on surveillance” wydanym przez Światową Organizację Zdrowia w kwietniu 2014 roku [40]. Zawierał on poważne ostrzeżenie wskazując, że „era postantybiotykowa nie jest wyłącznie odległym obrazem apokaliptycznym, lecz stanowi realne zagrożenie dla świata w XXI wieku”. Zjawisko AMR ma bezpośredni wpływ na dobrostan ludzi i zwierząt, wiąże się z dużymi obciążeniami ekonomicznymi z powodu wyższych kosztów leczenia, zmniejszeniem produktywności spowodowanej chorobą oraz zwiększoną śmiertelnością. Tylko w samej Unii Europejskiej odnotowano w 2015 roku 33.000 zgonów pacjentów, w wyniku zakażeń wieloopornymi drobnoustrojami, dla których brak było skutecznej opcji terapeutycznej. Dla Polski liczbę takich przypadków określono na około 2200 [5]. Według szacunków autorów raportu opracowanego przez zespół wybitnego brytyjskiego ekonomisty J.O’Neilla „Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance”, co roku z powodu infekcji opornych na antybiotyki umiera na świecie około 700 tys. ludzi. Jeśli natychmiast nie zostaną podjęte odpowiednie działania zapobiegawcze, liczba zgonów z powodu antybiotykooporności na świecie do roku 2050 może wzrosnąć nawet do 10 milionów rocznie [28]. Również Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development) w opublikowanym w 2018 roku raporcie szacowała, że jeżeli nie zostaną zintensyfikowane działania w walce z antybiotykoopornością, to w latach 2015–2050 w Europie, Ameryce Północnej i Australii może umrzeć około 2,4 miliona ludzi z powodu zakażeń wywołanych przez bakterie oporne na antybiotyki [26].

Wobec powyższych zagrożeń organizacje międzynarodowe odpowiedzialne za zdrowie publiczne w tym Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organization) oraz Komisja Europejska (KE, European Commission) na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat rekomendują działania, które należy podjąć w walce z antybiotykoopornością [10, 39–43]. Są to przede wszystkim: monitorowanie antybiotykooporności i konsumpcji antybiotyków w medycynie, weterynarii i rolnictwie aby zidentyfikować obszary ich nadużywania. Ponadto, ważne są działania zmierzające do poprawy standardów sanitarnych w opiece zdrowotnej i produkcji zwierzęcej celem zapobiegania rozprzestrzenianiu się wieloopornych patogenów, opracowywanie nowych leków przeciwbakteryjnych, szczepionek i testów diagnostycznych, promowanie szczepień. Istotne są także kampanie edukacyjne podnoszące świadomość zagrożenia nie tylko profesjonalistów w ochronie zdrowia ale całego społeczeństwa w tym polityków. Działania te powinny być prowa-

dzone z uwzględnieniem zasad przyjętej na początku XXI w. strategii „One Health” (Jedno zdrowie) odnoszącej się do ochrony nie tylko zdrowia człowieka, ale także zdrowia zwierząt, wpływu środowiska na ludzi i zwierzęta [10, 30].

Na wniosek Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC, European Centre for Diseases Prevention and Control) oraz Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób (CDC, Centers for Diseases Control and Prevention) powołana została międzynarodowa grupa ekspertów w celu ujednoczenia definicji dotyczących poziomu lekooporności bakterii. Opracowała ona dokument, w którym zaproponowała definicje odnoszące się do poziomu oporności [20]. Wprowadzenie znormalizowanej międzynarodowej terminologii, pozwala na porównywanie danych w zakresie oporności na antybiotyki z różnych krajów i obszarów geograficznych. I tak wielolekooporność MDRO oznacza brak wrażliwości 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). Kolejną grupę stanowią szczepy ekstremalnie oporne (XDR-extensively drug resistant) klasyfikowane jako wrażliwe na tylko jeden antybiotyk z dwóch grup terapeutycznych. Najgroźniejszą grupę stanowią szczepy niewrażliwe na żaden z dostępnych leków (PDR-pandrug resistant).

W 2017 roku opublikowany został ważny dokument WHO pt. „Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis”. Powstał on w wyniku analizy sytuacji oporności w krajach członkowskich wskazując wielooporne gatunki, kluczowe dla poszukiwań nowych leków ze względu na fakt, że obecnie dostępne opcje terapeutyczne już uległy wyczerpaniu, bądź są tego bliskie [41]. W pierwszej grupie krytycznie ważnej wskazano pałeczki *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* oporne na karbapenemy, Enterobacterales oporne na karbapenemy i cefalosporyny III generacji oraz *Mycobacterium tuberculosis* oporny na ryfampicynę (nie będzie przedmiotem niniejszego opracowania). Do drugiej grupy bardzo ważnych zaliczono *Enterococcus faecium* oporny na wankomycynę, *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę i wankomycynę, *Helicobacter pylori* oporny na klarytromycynę, *Salmonella* spp. oporne na fluorochinolony, *Campylobacter* spp. oporne na fluorochinolony oraz *Neisseria gonorrhoeae* oporną na cefalosporyny III generacji i fluorochinolony. W trzeciej grupie ważnych patogenów wymieniono *Streptococcus pneumoniae* oporny na penicylinę, *Haemophilus influenzae* oporny na ampicylinę oraz *Shigella* spp. oporne na fluorochinolony. Należy podkreślić, że w drugiej i trzeciej grupie znajdują się

przede wszystkim patogeny odpowiedzialne za zakażenia pozaszpitalne. Ta kategoryzacja może się różnić między krajami i zależeć od lokalnej sytuacji jak np. w USA, gdzie w pierwszej grupie znalazły się także dwoinki rzeżączki.

2. Sytuacja epidemiologiczna oporności w Polsce na tle krajów Wspólnoty Europejskiej

ECDC w oparciu o raporty Europejskiej Sieci Monitorowania Lekooporności Drobnoustrojów (EARS-Net, European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) potwierdza narastającą w Europie oporność drobnoustrojów na antybiotyki. W jej ramach zgłaszaniu podlegają dane dotyczące lekowrażliwości drobnoustrojów izolowanych z zakażeń inwazyjnych tj. krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego następujących gatunków: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* i *A. baumannii*. Dane sieci EARS-Net pozwalają na obserwowanie trendów lekowrażliwości oraz pojawiania się i rozprzestrzeniania nowych mechanizmów oporności w państwach Unii Europejskiej/Europejskiego Obszaru Gospodarczego (UE/EEA). Jak wynika z raportów EARS-Net sytuacja w zakresie oporności na leki przeciwbakteryjne w Europie wykazuje duże różnice w zależności od gatunków bakterii, grup leków przeciwbakteryjnych, regionu geograficznego i indywidualnego kraju. Niższe odsetki oporności raportują kraje Europy północnej, podczas gdy wyższe zgłaszane są na południu i wschodzie kontynentu (<http://atlas.ecdc.europa.eu/public/>). Raporty ECDC wskazują na szczególny wzrost zagrożenia ze strony *E. coli* i *K. pneumoniae*. Liczba zgonów przypisywanych zakażeniom *K. pneumoniae* opornymi na karbapenemy, grupę antybiotyków ostatniej szansy, wzrosła w latach 2007–2015 sześciokrotnie [5, 11]. Natomiast czterokrotnie wzrosła liczba zgonów wynikających z zakażeń *E. coli* oporną na cefalosporyny trzeciej generacji, a więc głównie dzięki wytwarzaniu β -laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL). Raport EARS-Net za 2018 r. podaje, że w Europie ponad połowa zgłoszonych izolatów *E. coli* i ponad jedna trzecia izolatów *K. pneumoniae*, były oporne na co najmniej jedną grupę leków przeciwbakteryjnych [11]. Należy zwrócić uwagę, że Polska znajduje się wśród krajów o wyższym niż średnia europejska odsetku szczepów *E. coli* opornych na aminopenicyliny (PL – 64,3%, średnia UE/EEA 57,4%), opornych na fluorochinolony (PL – 34,7%, średnia EU/EEA 25,3%), opornych na cefalosporyny III generacji (PL – 17,6%, średnia EU/EEA 15,1%), opornych na aminoglikozydy (PL – 15,1%, średnia EU/EEA 11,1%). Ogólnie w Europie oporność na karbapenemy u *E. coli* pozostawała rzadka, jednak

kilka krajów zgłosiło powyżej 10% oporność na karbapenemy dla *K. pneumoniae* m.in. Grecja 63,9%, Włochy 26,8%, Cypr 21,8%, Bułgaria 21,2%. W Polsce oporność na karbapenemy *K. pneumoniae* izolowanych z zakażeń krwi stale wzrasta od 0,5% w 2015 roku, poprzez 6,4% w 2017 roku do 8,1% w 2018 roku. W Europie oporność na karbapenemy stwierdzono powszechnie u *P. aeruginosa* i *Acinetobacter* spp., a odsetek ten był wyższy w porównaniu z *K. pneumoniae*. Polska należy do państw o najwyższym w Europie odsetku szczepów *P. aeruginosa* opornych na karbapenemy (33,2% w Polsce, 17,2% średnia dla krajów UE/EEA) i jednym z najwyższych odsetków *Acinetobacter* spp. (67,3% w Polsce, 31,9% średnia dla krajów UE/EEA). W ostatnich latach spośród krajów UE jedynie w Polsce, Słowacji i Portugalii zanotowano znamienne statystycznie wzrost oporności na karbapenemy [11].

W 2018 roku w Europie odnotowano, w porównaniu do lat poprzednich, dalszy spadek odsetka izolatów *S. aureus* opornych na metycylinę (MRSA). Niemniej jednak MRSA pozostaje ważnym patogenem w UE/EEA, z wysokimi odsetkami m.in. w Rumunii 43%, na Cyprze 40,2%, w Portugalii 38,1%, Grecji 36,4%, Włoszech 34%. Odsetek MRSA w Polsce wynosił w roku 2012 – 25,4%, natomiast w roku 2018 – 15,9%, a więc obserwuje się trend zmniejszający (<http://atlas.ecdc.europa.eu/public/>) [11].

Szczególnie niebezpieczną sytuację obserwuje się w przypadku *E. faecium* opornego na wankomycynę. Odsetek oporności w całej Europie zwiększył się z 10,5% w 2015 r. do 17,3% w 2018 r. Polska znajduje się wśród państw o najwyższym odsetku szczepów tego gatunku opornych na wankomycynę z tendencją wzrostową od 8,3% w 2012 r., 21,4% w 2014 do 35,8% w 2018 r. W polskich szpitalach od 2012 roku obserwuje się znaczące zwiększenie częstości izolacji enterokoków zwłaszcza *E. faecium* opornego na linezolid, uznawanego za lek ostatniej szansy [14].

3. Przyczyny narastania i rozprzestrzeniania się zjawiska antybiotykooporności

Wiele czynników odpowiada za wzrost antybiotykooporności. Kluczowym z nich jest nadmierne i/lub niewłaściwe stosowanie antybiotyków w medycynie, weterynarii, hodowli zwierząt, produkcji roślinnej [17, 36]. W ciągu ostatniej dekady nastąpiło znaczące zwiększenie konsumpcji antybiotyków na całym świecie. W latach 2000–2015 globalne stosowanie antybiotyków wzrosło o 65% [17]. Wynika to głównie ze wzrostu w krajach rozwijających się, co jest bezpośrednim wynikiem bogacenia się i rozwoju lokalnego przemysłu farmaceutycznego. Najwyższy wskaźnik zużycia antybiotyków w 2000 roku raportowano

w Stanach Zjednoczonych, Francji, Hiszpanii, Nowej Zelandii i Hongkongu. Natomiast w 2015 r. krajami o najwyższym wskaźniku konsumpcji antybiotyków była Turcja, Tunezja, Algieria i Rumunia [17]. Wysokie zużycie antybiotyków w medycynie obrazują również raporty koordynowanej przez ECDC, Europejskiej Sieci Monitorowania Konsumpcji Antybiotyków (ESAC-Net, European Surveillance of Antimicrobial Consumption). Gromadzą one dane na temat zużycia środków przeciwdrobnoustrojowych stosowanych ogólnie w lecznictwie otwartym oraz zamkniętym w krajach UE/EEA.

W roku 2018 przeciętny poziom konsumpcji antybiotyków stosowanych w lecznictwie otwartym w krajach EU/EEA wyniósł 18,3 DDD (dawek dobowych definiowanych) na 1000 mieszkańców na dzień (przedział w poszczególnych krajach: 8,9–32,4) [12]. Tendencje malejące w zakresie zużycia antybiotyków w lecznictwie otwartym odnotowano w 12 państwach (Austria, Belgia, Dania, Finlandia, Niemcy, Włochy, Luksemburg, Holandia, Norwegia, Portugalia, Słowenia, Szwecja). Wzrost zużycia antybiotyków w lecznictwie otwartym zaobserwowano w czterech krajach Bułgarii, Irlandii, Łotwie i Polsce. Dane z Polski wskazują na znamienne wzrost konsumpcji antybiotyków w okresach nasilonej zapadalności na grypę co pośrednio obrazuje ich niewłaściwe stosowanie [27].

W wielu badaniach wykazano, że istnieje bezpośrednia korelacja pomiędzy konsumpcją antybiotyków, a zjawiskiem antybiotykooporności [3, 24]. W krajach, w których zużycie antybiotyków jest wysokie, obserwuje się znacznie większy procent drobnoustrojów wieloopornych, niż w krajach o niskim jego poziomie. Potwierdzają to także dane ESAC-Net i EARS-Net [11, 12]. Sytuacji takiej sprzyja również dopuszczanie do sprzedaży leków przeciwdrobnoustrojowych bez recepty lekarskiej (OTC, over-the counter drugs). Takim niechlubnym przykładem jest wprowadzenie w Polsce do sprzedaży bez recepty furazydyny – pochodnej nitrofuranu. Jest ona zarejestrowana do leczenia nieskomplikowanych bakteryjnych zakażeń dróg moczowych. Jest to podejście niebezpieczne ze względów zdrowotnych i epidemiologicznych, bowiem pacjent nie jest w stanie ani w sposób właściwy zdiagnozować zakażenia, ani określić prawidłowej terapii, ani ocenić działań niepożądanych leku, które często pojawiają się z opóźnieniem. Według rekomendacji Unii Europejskiej wszystkie leki przeciwdrobnoustrojowe podawane ogólnie, a więc także furazydyna, powinny być wydawane na receptę.

Na wzrost oporności rzutują także zachowania pacjentów, takie jak: przyjmowanie antybiotyków w niewłaściwych odstępach czasu, zbyt krótko i niezgodnie z zaleceniami lekarza. W wielu badaniach jako istotny czynnik wpływający na rozwój zjawiska AMR wskazywane jest także samoleczenie antybiotykami m.in. pozostałymi z poprzednich terapii lub otrzymanymi

w aptece bez recepty [19, 24]. W Polsce problem ten wydaje się nie być istotnym poza furazydynam.

Kolejnym ważnym elementem jest poziom higieny w palcówkach ochrony zdrowia. Wyniki koordynowanego przez ECDC badania punktowego zakażeń związanych z opieką zdrowotną i stosowania antybiotyków w europejskich szpitalach pracujących w systemie ostrego dyżuru przeprowadzone latami 2016–2018 wskazują, że zużycie środka alkoholowego do dezynfekcji rąk w polskich szpitalach uczestniczących w badaniu wyniosło w latach 2016–2018 odpowiednio 17,2, 19,6 i 20,8 L/1000 osobodni hospitalizacji. Natomiast średnie zużycie alkoholowego środka do dezynfekcji rąk w szpitalach w UE w latach 2016/2017 wyniosło 29,4 L/1000 osobodni hospitalizacji [7].

Przeciwdziałaniu rozprzestrzenianiu się lekooporności w szpitalu służy skuteczna izolacja pacjentów z zakażeniami/nosicielstwem MDRO. W polskich szpitalach odsetek jednoosobowych sal chorych, w stosunku do wszystkich sal chorych, w latach 2016–2018 wyniósł odpowiednio 15,0, 15,4 i 16,1. W Unii Europejskiej uśredniony dla tych lat wskaźnik wynosił 33,3. Odsetek jednoosobowych sal chorych z węzłem sanitarnym w polskich szpitalach, w stosunku do wszystkich sal chorych wyniósł w latach 2016–2018 odpowiednio 9,5, 9,7 i 10,4. W UE wskaźnik ten w latach 2016/2017 wyniósł 25,9. Dane te wskazują, że w krajach UE średni odsetek jednoosobowych sal chorych i sal jednoosobowych z węzłem sanitarnym jest ponad dwukrotnie wyższy niż w Polsce.

Niezbędnym elementem w przeciwdziałaniu powstawaniu i rozprzestrzenianiu się szczepów antybiotykoopornych w szpitalach jest funkcjonowanie zespołów ds. kontroli zakażeń szpitalnych oraz zespołów ds. antybiotykoterapii. Obowiązek powołania zespołu i komitetu kontroli zakażeń szpitalnych nakłada na dyrektora szpitala ustawa o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi z dnia 5 grudnia 2008 r. (Dz. U. 2008 poz. 1570 z późn. zm.). Do zadań zespołu kontroli zakażeń szpitalnych należy opracowywanie i aktualizacja działań w zakresie zapobiegania i zwalczania zakażeń szpitalnych a także aktywny nad nimi nadzór. W Polsce pomimo ustalonych wymagań zespoły nie działają wystarczająco aktywnie. Brak specjalistów i ich wysokiego umocowania w hierarchii szpitala uniemożliwia właściwe postępowanie. Dodatkowo w wielu szpitalach nie funkcjonuje szpitalna polityka antybiotykowa, często z powodu niedostępności specjalistów.

Istotnymi czynnikami mającymi wpływ na rozprzestrzenianie się antybiotykooporności są m.in. ruchy ludności, turystyka, w tym medyczna, nieprzestrzeżenie zasad higieny w codziennym życiu, intensywne wymiana handlowa i zmiany klimatu [1, 4, 13, 15].

W krajach o niskim i średnim dochodzie niezwykle ważną komponentą, mającą wpływ na rozprzestrze-

nianie się opornych bakterii na antybiotyki są niskie warunki sanitarne, brak dostępu do bieżącej wody, środków do dezynfekcji oraz leków [4, 15]. Wykazano, że właściwe warunki sanitarne, zdefiniowane jako zbieranie i oczyszczanie ścieków ludzkich, wskazywane są jako zasadnicze dla zmniejszenia globalnego obciążenia chorobami zakaźnymi, w tym powodowanymi przez patogeny odporne na antybiotyki. Każdy plan przeciwdziałania AMR musi brać pod uwagę dostęp do czystej wody i urządzeń sanitarnych.

4. Konsekwencje narastającej lekooporności drobnoustrojów

Narastająca lekooporność drobnoustrojów niesie ze sobą znaczące konsekwencje zarówno kliniczne, mikrobiologiczne, epidemiologiczne jak również psychologiczne i ekonomiczne.

Konsekwencje kliniczne związane są ze zmniejszającą się liczbą skutecznych leków prowadzącą do wzrostu niepowodzeń terapeutycznych, powikłań oraz zwiększonej śmiertelności. Oporność eliminuje z terapii antybiotyki pierwszego wyboru, często drugiego i trzeciego, a więc antybiotyki o dobrze udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie, a tym samym zmniejsza arsenał leków w terapii zakażeń, zwiększa ryzyko niepowodzenia i działań niepożądanych a tym samym zwiększa koszty terapii i pozamedyczne. Szacuje się, że rocznie w europejskich szpitalach i placówkach opieki długoterminowej dochodzi łącznie do 8,9 miliona zakażeń związanych z opieką zdrowotną [32]. Brak opcji terapeutycznej często stwarza konieczność stosowania tzw. terapii ratunkowej (salvage therapy) o znacznie mniejszej skuteczności, obciążonej zwiększoną toksycznością i zazwyczaj bardziej kosztownej. W Europie, częstość zakażeń wywoływanych przez bakterie wielooporne na antybiotyki jest porównywalna do tych związanych z grypą, gruźlicą i HIV/AIDS razem wziętych. ECDC szacuje, że zakażenia związane z opieką zdrowotną w Europie są w 75% wywoływane przez bakterie odporne na antybiotyki [5]. Należy podkreślić, że można by je znacznie zmniejszyć poprzez lepsze zapobieganie zakażeniom jak również prawidłową antybiotykoterapię. Komisja Europejska ostrzega, że do 2050 roku liczba ofiar śmiertelnych spowodowanych opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe może prześcignąć liczbę ofiar chorób nowotworowych.

Konsekwencje diagnostyczne. Wykrywanie oporności wymaga użycia bardziej skomplikowanych metod diagnostycznych oraz szerokiej wiedzy na temat interpretacji klinicznej uzyskanego wyniku. Pojawianie się nowych mechanizmów oporności zmusza nas do ciągłego poszukiwania i wprowadzania nowych metod ich szybkiego wykrywania. Skutkiem tego jest wzrost

kosztów diagnostyki mikrobiologicznej, wydłużenie czasu oczekiwania na wynik w związku z koniecznością wykonania dodatkowych testów potwierdzających mechanizm oporności. Należy również podkreślić coraz większe znaczenie badań molekularnych, do których dostępność w Polsce jest znacząco za niska. Nie nadążamy za drobnoustrojami, co niesie ze sobą poważne konsekwencje epidemiologiczne.

Konsekwencje epidemiologiczne. Wśród konsekwencji epidemiologicznych wskazać należy coraz bardziej intensywne rozprzestrzenianie się klonów bakterii wieloopornych i horyzontalne przekazywanie genów oporności wewnątrz i między gatunkami. To prowadzi do zwiększającego się rezerwuaru szczepów opornych i determinant oporności. Szybkie przemieszczanie się ludzi i towarów skutkuje globalizacją oporności i powstawaniem ognisk i epidemii wieloopornych zakażeń oraz zwiększenia obecności opornych szczepów (genów oporności) w zakażeniach, nosicielstwie i środowisku. Wykazano, że podróże do krajów o wysokim nosicielstwie wieloopornych szczepów w populacji i środowisku prowadzą do kolonizacji szczepami opornymi, szczególnie *Enterobacterales* wytwarzającymi ESBL i karbapenemazy [1, 37].

Badania przeprowadzone w ramach sieci EARS-Net w 2015 roku wskazują, że pacjenci we wszystkich grupach wiekowych są narażeni na zakażenia bakteriami opornymi na antybiotyki, jednak częstość zakażeń u niemowląt (w wieku < 1 roku), jest wyższa niż w jakiegokolwiek innej grupie wiekowej. Wśród dorosłych wzrost zakażeń koreluje z wiekiem i jest wyższy w grupie ≥ 65 r.ż. [5].

OECD we współpracy z KE i ECDC w raporcie opublikowanym w 2018 roku zwróciła uwagę na widoczny w ostatnich latach w Polsce wzrost oporności dla ośmiu analizowanych gatunków bakterii i antybiotyków, z 22% w 2005 r. do 25% w 2015 r. i szacowany wzrost do 26% do 2030 r. Osiem kombinacji antybiotyków i bakterii uwzględnionych w analizie to: *E. coli* oporna na cefalosporyny trzeciej generacji, *E. coli* oporna na fluorochinolony, *S. pneumoniae* oporny na penicylinę, metacyclinooporne *S. aureus*, *K. pneumoniae* oporne na karbapenemy, *K. pneumoniae* oporne na cefalosporyny trzeciej generacji, *P. aeruginosa* oporne na karbapenemy oraz *E. faecalis/E. faecium* oporne na wankomycynę [26].

Konsekwencje ekonomiczne. Niezwykle istotne konsekwencje narastającej lekooporności drobnoustrojów o znaczeniu globalnym to konsekwencje ekonomiczne, wśród których najważniejsze to wyższe koszty terapii nie tylko antybiotykowej (w tym powikłań), dłuższy pobyt w szpitalu, odszkodowania, renty. Szacuje się, że koszty opieki zdrowotnej i spadku wydajności wynikające ze zjawiska antybiotykkooporności wynoszą w Unii Europejskiej 1,5 miliarda euro rocznie [42]. CDC oszacowało, że koszt oporności na środki

przeciwdrobnoustrojowe w Stanach Zjednoczonych wynosi 55 miliardów USD rocznie w tym 20 miliardów USD to koszty opieki zdrowotnej i około 35 miliardów USD są to dodatkowe koszty społeczne związane z utratą wydajności [29].

Raport Banku Światowego z 2017 roku wskazuje, że antybiotykooporność może podwyższyć wskaźnik ubóstwa szczególnie w krajach o niskich dochodach w porównaniu z resztą świata [38]. Badania wskazują, że do 2050 roku roczny globalny PKB może spaść o około 1% a w krajach rozwijających się o 5–7%.

OECD w raporcie opublikowanym we współpracy z KE i ECDC w 2018 roku oszacowała, że wzmocniając wysiłki na rzecz zwalczania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe można zaoszczędzić w Europie, Ameryce Północnej i Australii łącznie do 4,8 miliarda dolarów rocznie [26]. W raporcie prognozuje się, że do roku 2050 r. liczba zgonów w Polsce z powodu AMR może wynieść 99 000 osób, a koszty opieki zdrowotnej mogą osiągnąć 2,2 mld. USD. Raport wskazuje, że kompleksowe działania oparte na programach kontroli zakażeń, zwiększona higiena, kampanie edukacyjne w środkach masowego przekazu i szybkie testy diagnostyczne mogą w Polsce zapobiec 1900 zgonom i zaoszczędzić 87 milionów dolarów rocznie.

Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały, że w zależności od rodzaju infekcji, pojedyncze zakażenie CRE (CRE, Carbapenem-resistant Enterobacterales) może kosztować szpitala do 66 031 USD, płatników zewnętrznych do 31 621 USD, a przy zapadalności 2,93 na 100 000 osób kosztowałyby szpitala 275 milionów USD [2]. Koszt CRE jest wyższy niż roczny koszt wielu chorób przewlekłych i wielu chorób ostrych. Koszty rosną proporcjonalnie do zapadalności na CRE, zwiększając się 2,0-krotnie, 3,4-krotnie i 5,1-krotnie w przypadku częstości występowania 6, 10 i 15 na 100 000 osób.

Jeśli nie zostaną podjęte skuteczne interwencje w rozwiązywaniu problemu antybiotykooporności, to do roku 2050 populacja świata może zmniejszyć się o 11 do 444 mln [33]. Dolna granica tej wartości, podana została dla sytuacji, w której wskaźnik oporności zostanie utrzymany na niskim poziomie, podczas gdy górna odzwierciedla scenariusz dla świata bez skutecznych antybiotyków.

Bank Światowy wydał ostrzeżenie, że do 2050 r. zakażenia lekooporne mogą spowodować globalne szkody ekonomiczne na równi lub gorsze, niż te zadane przez kryzys finansowy z 2008 r. [38].

Konsekwencje psychologiczne. Kolejnym elementem, którego nie należy bagatelizować w związku z rozprzestrzenianiem się antybiotykooporności są konsekwencje o charakterze psychologicznym. Czynniki, na które należy zwrócić szczególną uwagę są zarówno niepokoje pacjenta związane z zakażeniem, w szcze-

gólności szczepem wieloopornym, jak też wynikającą z tego niemożliwością szybkiego powrotu do zdrowia, w tym powrotu do pracy, utrzymaniem kariery zawodowej i pełnosprawności. Na to nakłada się lęk rodziny związany z powrotem domownika z przebyłym zakażeniem lub nabytym nosicielstwem wieloantybiotykoopornego drobnoustroju. W tym ostatnim przypadku dochodzi obawa, że pacjent, u którego stwierdzono nosicielstwo szczepu wieloopornego nie zostanie przyjęty do szpitala lub placówki opieki długoterminowej.

5. Jakie działania podjęto w walce z antybiotykoopornością i jakie są ich rezultaty?

WHO oraz UE zarekomendowały podjęcie różnorodnych inicjatyw w zakresie przeciwdziałania zjawisku oporności bakterii na antybiotyki. W ramach przyjętych strategii Unii Europejskiej współpracują ze sobą ściśle wyspecjalizowane agencje Unii Europejskiej, w szczególności Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób, Europejska Agencja ds. Leków (EMA, European Medicines Agency) oraz Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA, European Food Safety Authority). Powstały liczne programy międzynarodowe w zakresie przeciwdziałania AMR, w tym Transatlantycka Grupa do Spraw Oporności Drobnoustrojów na Antybiotyki (TATFAR, Transatlantic Taskforce in Antimicrobial Resistance) czy Wspólna Inicjatywa Programowa ds. Oporności Drobnoustrojów (JPIAMR, Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance). W Europie od 1999 roku działają sieci EARS-Net i ESAC-Net, które monitorują antybiotykooporność u wybranych patogenów i konsumpcję antybiotyków dla 30 państw UE/EEA. W 2012 roku WHO powołała sieć monitorowania lekooporności drobnoustrojów dla Azji Środkowej i Europy Wschodniej (CESAR, Central Asian and Eastern European Surveillance on Antimicrobial Resistance).

W ramach 71 Sesji Zgromadzenia Ogólnego Organizacji Narodów Zjednoczonych (2016) jak również współpracy trójstronnej WHO, Organizacja Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa (FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations) i Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (OIE, World Organisation for Animal Health) oraz spotkań przedstawicieli państw G7 i G20 podjętych zostało wiele zobowiązań w zakresie przeciwdziałania antybiotykooporności [35, 43].

Wskazane powyżej wybrane inicjatywy mają na celu wparcie działań w zakresie globalnego systemu nadzoru epidemiologicznego, ograniczenia zużycia antybiotyków, obniżenia poziomu oporności drobnoustrojów, badań nad nowymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi, nowymi metodami diagnostyki zakażeń.

Modelowym przykładem prowadzenia działań w walce z antybiotykoopornością są aktywności podejmowane w tym zakresie w Szwecji. Strategiczny program w zakresie przeciwdziałania antybiotykooporności STRAMA (STRAMA, The Swedish Strategic Programme Against Antibiotic Resistance) jest tam realizowany od 1995 roku [23].

W wyniku działań prowadzonych przez ostatnich 25 lat zużycie antybiotyków w leczeniu otwartym w Szwecji jest jednym z niższych w Europie, jak również poziom oporności na antybiotyki kluczowych patogenów wywołujących zakażenia jest niższy w porównaniu z innymi krajami. Podjęte działania wpłynęły na ograniczenie przepisywania antybiotyków w pediatrii o 70% [34]. Jest to przykład godny naśladowania.

Ustanowiony w 2008 roku przez Komisję Europejską, na wniosek ECDC Europejski Dzień Wiedzy o Antybiotykach (EAAD, European Antibiotic Awareness Day) jest wypełnieniem zapisów Unii Europejskiej w zakresie prowadzenia wzmoczonych działań informacyjno-edukacyjnych (<https://antibiotic.ecdc.europa.eu>) [8]. Obchodzony jest on corocznie w dniu 18 listopada. W Wielkiej Brytanii od 2014 roku prowadzona jest kampania Antibiotic Guardian Campaign (AG), w ramach której zapraszani są jako „Strażnicy Antybiotyków” przedstawiciele społeczeństwa, studenci, nauczyciele, rolnicy, przedstawiciele środowisk medycznych oraz weterynaryjnych jak też organizacje zawodowe [<https://antibioticguardian.com/>]. Przeprowadzone w roku 2016 badania wskazały, że uczestnicy kampanii AG mieli większą wiedzę na temat antybiotyków i problemu antybiotykooporności w porównaniu z populacją Eurobarometru zarówno w Wielkiej Brytanii jak też UE [25].

Światowa Organizacja Zdrowia ustanowiła w 2015 r. Światowy Tydzień Wiedzy o Antybiotykach (WAAW, World Antibiotic Awareness Week) obchodzony corocznie w listopadzie (<https://www.who.int/news-room/campaigns/world-antibiotic-awareness-week>).

Od lat w listopadzie, na różnych kontynentach organizowane są kampanie informacyjno-edukacyjne w tym w Stanach Zjednoczonych Get Smart About Antibiotics Week, w Kanadzie Antibiotic Awareness Week oraz w Australii Australian Antibiotic Awareness Week [6, 8].

Na całym świecie prowadzone są badania mające na celu rozpoznawanie postaw pracowników służby zdrowia jak też ogółu społeczeństwa wobec antybiotyków oraz ocenę podjętych działań edukacyjnych. Wykazano, że w krajach o wyższej oporności patogenów bakteryjnych na antybiotyki, świadomość społeczeństwa na temat zjawiska antybiotykooporności jest niższa [16]. Badania Eurobarometer Antimicrobial Resistance przeprowadzane w Europie cyklicznie od 2002 roku wskazują na zróżnicowaną wiedzę Europejczyków w zakresie antybiotyków i problemu antybiotykooporności. Wyniki badania Eurobarometer Antimicrobial

Resistance '2018 obrazują pewien pozytywny trend w postawach mieszkańców Europy wobec antybiotyków, jednocześnie wskazują, że jest to wciąż obszar wymagający podejmowania intensywnych działań informacyjno-edukacyjnych [9].

Od 2004 roku w Polsce realizowany jest program polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków” (NPOA), w ramach którego monitorowana jest oporność na antybiotyki kluczowych patogenów bakteryjnych jak też poziom konsumpcji antybiotyków. NPOA prowadzi intensywne działania edukacyjne kierowane zarówno do specjalistów w ochronie zdrowia jak też ogółu społeczeństwa (www.antybiotyki.edu.pl). W Polsce w ramach realizacji kampanii EAAD przeprowadzono badania sondażowe na temat znajomości tematyki dotyczącej antybiotyków i antybiotykooporności wśród społeczeństwa (2009–2011, 2019), wybranych grup lekarzy (2011–2012) oraz studentów stomatologii (2015) [21, 22, 31].

Badania przeprowadzone wśród ogółu społeczeństwa wykazały rosnącą świadomość na temat zagrożeń związanych z narastającą antybiotykoopornością bakterii. Jednak wiedza w tym zakresie jest wciąż niewystarczająca. Większość lekarzy i studentów stomatologii wskazywało na potrzebę prowadzenia działań edukacyjnych kierowanych do profesjonalistów medycznych, dotyczących antybiotyków i zagrożeń wynikających z ich nadmiernego stosowania. Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły na wskazanie ukierunkowanych działań i narzędzi edukacyjnych w celu podniesienia poziomu wiedzy społeczeństwa oraz pracowników ochrony zdrowia na temat antybiotyków i zjawiska antybiotykooporności.

6. Podsumowanie

AMR stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego na całym świecie. Dotychczas podjęte działania w walce z AMR są niezwykle ważne, ale nie przynoszą oczekiwanych skutków, pomimo zaangażowania w walkę z antybiotykoopornością ogromnej rzeszy specjalistów i wielu narodowych i międzynarodowych organizacji odpowiedzialnych za zdrowie publiczne. Obserwuje się ogromną dysproporcję pomiędzy częstością wprowadzania nowych antybiotyków do leczenia, a tempem narastania oporności patogenów bakteryjnych. Dlatego aby utrzymać jak najdłużej skuteczność antybiotyków niezbędne są wspólne wielosektorowe, skoordynowane działania, które doprowadzą do spowolnienia powstawania i rozprzestrzeniania się szczepów bakterii opornych na antybiotyki. Należą do nich monitorowanie lekooporności i konsumpcji antybiotyków celem identyfikacji obszarów ich nadużywania i niewłaściwego stosowania, dalsze rozwijanie szybkiej

diagnostyki mikrobiologicznej pozwalającej szybko diagnozować wielooporne patogeny, poszukiwanie nowych leków i szczepionek oraz prowadzenie intensywnych działań edukacyjnych. Te ostatnie muszą mieć na celu podnoszenie świadomości wszystkich tj. społeczeństwa, profesjonalistów, decydentów w ochronie zdrowia ludzi oraz polityków na temat zagrożeń wynikających z narastającej antybiotykooporności drobnoustrojów. Niezbędna jest realizacja strategii „Jedno zdrowie” bowiem jedynie holistyczne podejście do problemu antybiotykooporności może zaowocować sukcesem.

Publikacja przygotowana w ramach realizacji programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2016–2020”.

Piśmiennictwo

- Arcilla M.S., Penders J. i wsp.: The carriage of multiresistant bacteria after travel (COMBAT) prospective cohort study: methodology and design. *BMC Public Health*, doi: 10.1186/1471-2458-14-410 (2014)
- Bartsch S.M., McKinnell J.A., Mueller L.E., Miller L.G., Gohil S.K., Huang S.S., Lee B.Y.: Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clin. Microbiol. Infect.* **23**, 48.e9-48.e16 (2017)
- Bronzwaer S.L., Cars O., Buchholz U., Mölstad S., Goettsch W., Veldhuijzen I.K., Kool J.L., Sprenger M.J., Degener J.E.: European Antimicrobial Resistance Surveillance System.: a European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerging Infectious Diseases*, **8**, 278–82 (2002)
- Bürgmann H., Frigon D., H Gaze W., M Manai C., Pruden A., Singer A.C., F Smets B., Zhang T.: Water and sanitation: an essential battlefield in the war on antimicrobial resistance. *FEMS Microbiol. Ecol.* doi: 10.1093/femsec/fiy101 (2018)
- Cassini A., Monnet D.L. i wsp.: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* **19**, 56–66 (2019)
- Cross ELA, Tolfree R, Kipping R.: Systematic review of public-targeted communication interventions to improve antibiotic use. *J. Antimicrob. Chemother.* **72**, 975–87 (2017)
- Deptuła A., Trejnowska E., Hryniewicz W.: 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 2016–2018. Narodowy Instytut Leków, Warszawa (2019)
- Earnshaw S., Mendez A., Monnet D.L., Hicks L., Cruickshank M., Weekes L., Njoo H., Ross S.: Global collaboration to encourage prudent antibiotic use. *Lancet Infect. Dis.* **13**, 1003–4 (2013)
- European Commission: Special Eurobarometer 478 on antimicrobial resistance. EC, 2018
- European Commission: A European One Health Action Plan against antimicrobial resistance (AMR). EC, 2017
- European Centre for Disease Prevention and Control: Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. ECDC, Stockholm, 2019
- European Centre for Disease Prevention and Control: Antimicrobial consumption in the EU/EEA, annual epidemiological report for 2018. ECDC, Stockholm, 2019
- Frost I., Van Boeckel TP, Pires J., Craig J., Laxminarayan R.: Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. *J. Travel Med.* doi: 10.1093/jtm/taz036 (2019)
- Gawryszewska I., Żabicka D, Hryniewicz W, Sadowy E.: Linezolid-resistant enterococci in Polish hospitals: species, clonality and determinants of linezolid resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **36**, 1279–1286 (2017)
- Ghafur A.: Antibiotics resistance: taking the road not yet taken. *The Hindu* (2019) <https://www.thehindu.com/sci-tech/health/antibiotics-resistance-taking-the-road-not-yet-taken/article29566793.ece> (03.05.2020)
- Grigoryan L., Burgerhof J.G., Degener J.E., Deschepper R., Lundborg C.S., Monnet D.L., Scicluna E.A., Birkin J., Haaijer-Ruskamp F.M., SAR consortium.: Attitudes, beliefs and knowledge concerning antibiotic use and self-medication: a comparative European study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **16**, 1234–43 (2007)
- Klein E.Y., Van Boeckel T.P., Martinez E.M., Pant S., Gandra S., Levin S.A., Goossens H., Laxminarayan R.: Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, e3463–e3470 (2018)
- Laxminarayan R, Cars O. i wsp.: Antibiotic resistance – the need for global solutions. *Lancet Infect. Dis.* **13**, 1057–98 (2013)
- Machowska A., Stalsby Lundborg C.: Drivers of irrational use of antibiotics in Europe. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, doi: 10.3390/ijerph16010027 (2018)
- Magiorakos A.P., Monnet D.L. i wsp.: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* **18**, 268–81 (2012)
- Mazińska B, Hryniewicz W.: Polish physicians' attitudes towards antibiotic prescription and antimicrobial resistance. *Pol. J. Microbiol.* **66**, 309–319 (2017)
- Mazińska B, Strużycka I, Hryniewicz W.: Surveys of public knowledge and attitudes with regard to antibiotics in Poland: did the European Antibiotic Awareness Day campaigns change attitudes? *PLoS One*, **12**, e0172146 (2017)
- Mölstad S., Cars O. Lessons learnt during 20 years of the Swedish strategic programme against antibiotic resistance. *Bull. World Health Organ.* **95**, 764–773 (2017)
- Morgan D.J., Okeke I.N., Laxminarayan R., Perencevich E.N., Weisenberg S.: Nonprescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* **11**, 692–701 (2011)
- Newitt S., Oloyede O., Puleston R., Hopkins S., Ashiru-Oredope D.: Demographic, knowledge and impact analysis of 57,627 Antibiotic Guardians who have pledged to contribute to tackling antimicrobial resistance. *Antibiotics*, **8**, e21 (2019)
- OECD: Stemming the Superbug Tide. Just a few dollars more. OECD, 2018 <https://www.oecd.org/health/stemming-the-superbug-tide-9789264307599-en.htm>
- Olczak-Pieńkowska A., Skoczyńska A., Hryniewicz W.: Monthly trends in antimicrobial consumption and influenza incidence at the community level in 2014 in Poland. *Pol. Arch. Intern. Med.* **128**, 731–738 (2018)
- O'Neill J.: Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Wellcome Trust, HM Government, 2016
- Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A.: Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog. Glob. Health*, **109**, 309–18 (2015)
- Robinson TP, Woolhouse ME. i wsp.: Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Trans. R Soc. Trop. Med. Hyg.* **110**, 377–80 (2016)
- Strużycka I., Hryniewicz W. i wsp.: Knowledge of antibiotics and antimicrobial resistance amongst final year dental students

- of Polish medical schools-A cross-sectional study. *Eur. J. Dent. Educ.* **23**, 295–303 (2019)
32. Suetens C., Monnet D.L.: The Healthcare-Associated Infections Prevalence Study Group. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro. Surveill.* doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516 (2018)
 33. Taylor J., Hafner M., Yerushalmi E., Smith R., Bellasio J., Vardavas R., Bienkowska-Gibbs T., Rubin T.: Estimating the economic costs of antimicrobial resistance: model and results. The Wellcome Trust, 2014 https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR911.html.
 34. Tyrstrup M., Melander E., Hedin K., Beckman A., Mölstad S.: Children with respiratory tract infections in Swedish primary care; prevalence of antibiotic resistance in common respiratory tract pathogens and relation to antibiotic consumption. *BMC Infect. Dis.* doi: 10.1186/s12879-017-2703-3 (2017)
 35. United Nations. Political Declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance. New York, USA, 2016
 36. Ventola C.L.: The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and therapeutics.* **40**, 277–83 (2015)
 37. Woerther P.L., Andremont A., Kantele A.: Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *J. Travel Med.* **24**, S29–S34 (2017)
 38. World Bank: Drug-resistant infections: a threat to our economic future. World Bank Group, Washington, DC, 2017
 39. World Health Organization: WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO, 2001
 40. World Health Organization: Antimicrobial resistance global report on surveillance. WHO, 2014
 41. World Health Organization: Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. WHO, 2017
 42. World Health Organization: AMR in the WHO European region 2018 <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/about-amr/amr-in-the-who-european-region>. (04.05.2020)
 43. World Health Organization: FAO/OIE/WHO Collaboration (Tripartite) <https://www.who.int/zooses/concept-note/en/> (29.04.2020)