Monitorowanie oporności pałeczek *Salmonella /Shigella /Campylobacter* izolowanych od ludzi - wyniki badań uzyskanych w 2023 r.[1]

W związku z realizacją przez NIZP PZH - PIB zadania z zakresu zdrowia publicznego pod nazwą „***Przeciwdziałanie powstawaniu antybiotykooporności u drobnoustrojów***" finansowanego w ramach **Narodowego Programu Zdrowia** na lata **2021-2025**, którego realizacja w **Działaniu 1** tj. **monitorowanie oporności pałeczek *Salmonella /Shigella /Campylobacter* izolowanych od ludzi** przewiduje współpracę z laboratoriami Państwowej Inspekcji Sanitarnej, NIZP PZH - PIB przedstawia poniżej wyniki uzyskane w 2023 roku.

Pogarszająca się sytuacja związana z nabywaniem przez bakterie oporności na antybiotyki niesie za sobą poważne konsekwencje zdrowotne, gospodarcze i społeczne dla zdrowia publicznego. Dlatego antybiotykooporność jest obecnie postrzegana jako jeden z największych wyzwań zdrowotnych na świecie. WHO opracowało Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, inicjatywę uznającą nadużywanie i niewłaściwe stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych jako główną siłę napędową rozwoju oporności wśród bakterii. Inicjatywa ta stanowi rekomendacje dla poszczególnych państw do opracowania krajowych planów działania w zakresie oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Jednym z pięciu postawionych celów strategicznych inicjatywy jest wzmocnienie wiedzy i baz danych w zakresie lekooporności poprzez właściwie prowadzony nadzór epidemiologiczny nad lekoopornością (antimicrobial surveillance) w tym molekularną charakterystykę patogenów poprzez sekwencjonowanie pełnogenomowe (WGS).

W ramach realizacji Działania 1 tj. **monitorowania oporności pałeczek *Salmonella /Shigella /Campylobacter* izolowanych od ludzi objętych systemem raportowania w sieci**

[1] W ramach realizacji prac prowadzonych w zadaniu 6: "Przeciwdziałanie powstawaniu antybiotkooporności u drobnoustrojów". Umowa nr 6/4/85195/NPZ/2021/1094/823

Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025,
finansowane przez Ministra Zdrowia

objętych systemem raportowania do europejskiego systemu nadzoru **TESSy ECDC i GLASS** nawiązano współpracę z 15 podmiotami (WSSE), które celem analiz dostarczały do NIZP PZH – PIB szczepy należące do rodzaju *Salmonella, Shigella* i *Campylobacter* izolowane od ludzi. Ogółem w okresie realizacji działania w **2023 r**. zebrano łącznie 764 szczepów, w tym: *Salmonella* (n = 714), *Campylobacter* (n = 43) i *Shigella* (n = 7).

Salmonella

Ryc. 1. Liczba szczepów *Salmonella* przesłana przez Wojewódzkie Stacje-Sanitarno-Epidemiologiczne. Liczba szczepów opornych przynajmniej na jeden antybiotyk/ogólna liczba przesłanych szczepów. Ogółem: 446 szczepów opornych/714 przesłanych szczepów *Salmonella*.

Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025,
finansowane przez Ministra Zdrowia

Oznaczenie lekowrażliwości wykonano u wszystkich 714 nadesłanych szczepów *Salmonella enterica z* zastosowaniem referencyjnej metody mikrorozcieńczeń antybiotyku w bulionie. Oporność przynajmniej na jeden antybiotyk stwierdzono w przypadku **446** (**62,5%**) szczepów *Salmonella*. Wśród 446 opornych szczepów *Salmonella* wykrytych spośród 714, oporność najczęściej obserwowana była wśród serotypów: *S*. Enteritidis (n=386), *Salmonella* jednofazowa o wzorze antygenowym 1,4,[5],12:i:- (n=24), *S*. Typhimurium (n=8), *Salmonella* z grupy O:4 (n=13) i *S*. Infantis (n=5). Oporność na chinolony (kwas nalidyksowy) i fluorochinolony (ciprofloksacynę) stwierdzono odpowiednio w przypadku 268/714 (37,5%) i 311/714 (43,5%) szczepów *Salmonella*. Zakres MIC wynosił, w przypadku kwasu nalidyksowego (16 - >64 mg/L), zaś w przypadku ciprofloksacyny (0.12 – 8 mg/L). Równie powszechna była oporność na kolistynę, stwierdzona w przypadku 289 szczepów (zakres MIC 4->16 mg/L), przy czym nie potwierdzono obecności genu *mcr* - plazmidowo kodowanego mechanizmu odpowiedzialnego za oporność na kolistynę.

Dodatkowo, w przypadku trzech szczepów *Salmonella,* opornych na cefotaksym i ceftazydym (dwóch z grupy O:4 i jednego należącego do serotypu Enteritidis) fenotypowo i molekularnie potwierdzono obecność mechanizmu ESBL, warunkującego oporność na szerokie spektrum antybiotyków β-laktamowych.

Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025,
finansowane przez Ministra Zdrowia

Tabela 1. Oporność na poszczególne antybiotyki stwierdzona wśród 446 szczepów *Salmonella* izolowanych od chorych

Antybiotyk	Zakres MIC (mg/L)	Liczba szczepów opornych	Procentowy (%) udział szczepów opornych w badanej populacji szczepów
ampicylina	32- >32	57	8
cefotaksym	>4	4	0,6
ceftazydym	4- >8	7	1
gentamycyna	>16	1	0,14
azytromycyna*	32- >64	7	1
kwas nalidyksowy**	**16- >64**	**268**	**37,5**
ciprofloksacyna	**0,12 - 8**	**311**	**43,5**
tetracyklina***	32- >32	48	6,7
kolistyna	4- >16	289	40,5
chloramfenikol	32- >64	10	1,4
trimetoprim	32- >32	9	1,3
sulfametoksazol	8- >512	nd	nd

nd – nie dotyczy; Interpretacja uzyskanego wyniku zgodna z rekomendacjami EUCAST: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/eu-protocol-harmonised-monitoring-antimicrobial-resistance-human-salmonella-and-0

* - ECOFF[2] dla azytromycyny wynosi >16 (www.mic.eucast.org/search/?search[method]=mic&search[antibiotic]=1&search[species]=100&search[disk_content]=-1&search[limit]=50)

** - ECOFF[2] dla kwasu nalidyksowego wynosi >8 (www.mic.eucast.org/search/?search[method]=mic&search[antibiotic]=1&search[species]=100&search[disk_content]=-1&search[limit]=50)

*** - ECOFF[2] dla tetracykliny wynosi >8 (www.mic.eucast.org/search/?search[method]=mic&search[antibiotic]=1&search[species]=100&search[disk_content]=-1&search[limit]=50)

[2] ECOFF (epidemiologiczna wartość graniczna) jest najwyższą wartością MIC (lub najmniejszą średnicą strefy zahamowania wzrostu) dla szczepów pozbawionych nabytych mechanizmów oporności, których wykrycie jest możliwe przy użyciu metod fenotypowych.

Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025, finansowane przez Ministra Zdrowia

Dodatkowo, w przypadku trzech szczepów *Salmonella,* opornych na cefotaksym i ceftazydym (dwóch z grupy O:4 i jednego należącego do serotypu Enteritidis) fenotypowo i molekularnie potwierdzono obecność mechanizmu ESBL, warunkującego oporność na szerokie spektrum antybiotyków β-laktamowych.

Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025,
finansowane przez Ministra Zdrowia

Campylobacter

Ryc. 2. Liczba szczepów *Campylobacter* przesłana przez Wojewódzkie Stacje-Sanitarno-Epidemiologiczne. Liczba szczepów opornych przynajmniej na jeden antybiotyk/ogólna liczba przesłanych szczepów. Ogółem: 41 szczepów opornych/43 przesłanych szczepów *Campylobacter*.

Przeprowadzono reidentyfikację biochemiczną i oznaczono lekowrażliwość określając najmniejsze stężenia hamujące (MIC) wzrost bakterii stosując metodę mikrorozcieńczeń w bulionie oraz komercyjne paski z gradientem stężeń antybiotyku 43 szczepów z rodzaju *Campylobacter*, należących do gatunku *C. jejuni* (n=42) i *C. coli* (n=1). Wśród badanych szczepów oporność najczęściej dotyczyła ciprofloksacyny i była stwierdzona u 41 (95,3%) szczepów. Zakres MIC ciprofloksacyny wynosił 2 - 64 mg/L. Dodatkowo, 35 (81,4%) szczepów *Campylobacter* wykazywało oporność także na tertracyklinę, z MIC w zakresie 4 – >64 mg/L. W przypadku pozostałych antybiotyków (chloramfenikol i ertapenem), zalecanych przez ECDC (w ramach sieci: Food- and Waterborne Diseases and Zoonoses AMR-RefLabCap) do monitorowania u *Campylobacter*, zakres MIC wynosił odpowiednio 0,38 – 12 mg/L i 0,008 – 3 mg/L).

Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025,
finansowane przez Ministra Zdrowia

Tabela 2. Oporność na poszczególne antybiotyki stwierdzona wśród 43 szczepów *Campylobacter* izolowanych od chorych

Antybiotyk	Oznaczony zakres MIC (mg/L)	Liczba opornych szczepów *Campylobacter*	Procentowy (%) udział szczepów opornych w badanej populacji szczepów
Erytromycyna*	0,06-1	0	-
Tetracyklina*	**4 - >64**	**35**	**81,4**
Ciprofloksacyna*	**2-64**	**41**	**95,3**
Gentamycyna**	32	1	
Azytromycyna***	<0,015-0,03	0	-
Chloramfenikol****	0,38-12	brak interpretacji EUCAST	nd
Ertapenem****	0,008-3	brak interpretacji EUCAST	nd

*- Interpretacja uzyskanego wyniku zgodna z rekomendacjami EUCAST: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/eu-protocol-harmonised-monitoring-antimicrobial-resistance-human-salmonella-and-0

** - ECOFF[3] dla gentamycyny wynosi 1 (www.mic.eucast.org/search/?search[method]=mic&search[antibiotic]=1&search[species]=100&search[disk_content]=-1&search[limit]=50)

*** - ECOFF[3] dla azytromycycny wynosi odpowiednio 0.25 (*C. jejuni*) oraz 0.5 (*C. coli*) (www.mic.eucast.org/search/?search[method]=mic&search[antibiotic]=1&search[species]=100&search[disk_content]=-1&search[limit]=50)

***** - stopień wrażliwości/oporności monitorowany według zaleceń ECDC (w ramach sieci Food- and Waterborne Diseases and Zoonoses AMR-RefLabCap)

[3] ECOFF (epidemiologiczna wartość graniczna) jest najwyższą wartością MIC (lub najmniejszą średnicą strefy zahamowania wzrostu) dla szczepów pozbawionych nabytych mechanizmów oporności, których wykrycie jest możliwe przy użyciu metod fenotypowych

Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025, finansowane przez Ministra Zdrowia

Shigella

Ryc. 3. Liczba szczepów *Shigella* przesłana przez Wojewódzkie Stacje-Sanitarno-Epidemiologiczne. Liczba szczepów opornych przynajmniej na jeden antybiotyk/ogólna liczba przesłanych szczepów. Ogółem:6 szczepów opornych/7 przesłanych szczepów *Shigella.*

Sześć z siedmiu badanych szczepów ***Shigella*** (*S*. flexneri, n=3 i *S*. sonnei, n=4) wykazywał0 oporność na ampicylinę (n=4; MIC >32 mg/L), cefotaksym (n=1; MIC >4 mg/L), ciprofloksacynę (n=2; MIC 1 mg/L) i trimetoprim (n=3; MIC >16 mg/L).

Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025,
finansowane przez Ministra Zdrowia

Wnioski: Podobnie, jak w latach 2021-2022, zwraca uwagę relatywnie wysoki odsetek szczepów *Salmonella* (43,5%) i *Campylobacter* (95,3%)_opornych na fluorochinolony (ciprofloksacynę) w porównaniu do pozostałych antybiotyków, co może wskazywać na nadmierne stosowanie tej grupy środków przeciwdrobnoustrojowych w lecznictwie, i być może w rolnictwie i/lub weterynarii, jak wynika ze wspólnego opracowania ECDC i EFSA[4]. Wskazano w nim statystycznie istotny pozytywny związek między spożyciem fluorochinolonów (FQ) przez ludzi jak również spożyciem związków z grupy chinolonów i FQ przez zwierzęta przeznaczone do produkcji żywności, a wzrostem oporności bakterii na te środki. Utrzymujący się trend oporności na FQ wymaga dalszego monitorowania.

Podziękowania

Autorzy opracowania uprzejmie dziękują:

- **Głównemu Inspektorowi Sanitarnemu** za rekomendację udziału wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych w kraju we współpracy z NIZP PZH-PIB przy realizacji niniejszego zadania NPZ.
- **Wojewódzkim Stacjom Sanitarno-Epidemiologicznym**, które przekazały NIZP PZH-PIB materiał biologiczny (szczepy) *Salmonella /Shigella /Campylobacter* wraz z danymi kliniczno-epidemiologicznymi o przypadkach zakażeń tymi drobnoustrojami.

[4] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA, JIACRA III. 2016–2018. Stockholm, Parma, Amsterdam: ECDC, EFSA, EMA; 2021. ISBN 978-92-9498-541-5 DOI 10.2900/056892

Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025,
finansowane przez Ministra Zdrowia