

PRACA ORYGINALNA

PROFILE OPORNOŚCI NA ANTYBIOTYKI PAŁECZEK *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* WYTWARZAJĄCYCH KARBAPENEMAZY KPC I NDM

ANTIBIOTIC RESISTANCE PROFILES OF KPC AND NDM CARBAPENEMASES- PRODUCING *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

✉ DOMINIKA OJDANA, PAWEŁ TOMASZ SACHA, ANNA GUTOWSKA, PIOTR MAJEWSKI,
PIOTR WIECZOREK, ELŻBIETA ANNA TRYNISZEWSKA

Zakład Diagnostyki Mikrobiologicznej i Immunologii Infekcyjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku



Paweł Tomasz Sacha
Zakład Diagnostyki Mikrobiologicznej
i Immunologii Infekcyjnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15A, 15-269 Białystok
Tel.: 85 746 85 71
sachpt@umb.edu.pl

Wpłynęło: 04.04.2019
Zaakceptowano: 06.05.2019
Opublikowano on-line: 11.07.2019

Cytowanie: Ojdana D, Sacha PT, Gutowska A,
Majewski P, Wieczorek P, Tryniszewska EA.
Profile oporności na antybiotyki pałeczek
Klebsiella pneumoniae wytwarzających
karbapenemazy KPC i NDM.

Zakażenia XXI wieku 2019;2(3):131–137.
doi:10.31350/zakazenia/2019/3/Z2019020

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2019.
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji
nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek
formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Wstęp. Pałeczki *Klebsiella pneumoniae* to ważny czynnik etiologiczny zakażeń szpitalnych, a jego znaczenie kliniczne w ostatnim czasie się zwiększa wskutek narastającej zdolności produkcji karbapenemaz. **Cel pracy.** Celem pracy było określenie profili oporności na antybiotyki pałeczek *K. pneumoniae* wytwarzających karbapenemazy KPC lub NDM. **Materiał i metody.** Badania przeprowadzono na stu trzydziestu czterech szczepach *K. pneumoniae*, w tym trzydziestu dziewięciu szczepach wytwarzających karbapenemazy typu KPC, oraz dziewięćdziesięciu pięciu wytwarzających metalo- β -laktamazy typu NDM. Szczepy wyizolowano z materiałów klinicznych pochodzących od pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku. Wrażliwość na antybiotyki badanych szczepów przeprowadzono w systemie automatycznym VITEK-2. Ocena wytwarzania karbapenemaz przez badane szczepy została potwierdzona metodami zalecanymi przez EUCAST. **Wyniki.** Wykazano, że drażliwość szczepów KPC-dodatnich na antybiotyki była najwyższa na gentamycynę (87,2%) oraz kolistynę (61,1%). W przypadku szczepów NDM-dodatnich stwierdzono, że kolistyna, trimetoprim z sulfametoksazolem oraz gentamycyna były antybiotykami, wobec których odnotowano najwyższe odsetki szczepów drażliwych, odpowiednio: 93,2%, 66,3% oraz 44,7%. Analiza wyników badania lekowrażliwości wykazała, że u szczepów KPC-dodatnich najczęściej występującym profilem oporności (15,4%) była oporność na cyprofloksacynę, meropenem i trimetoprim z sulfametoksazolem, średnia drażliwość dotyczyła amikacyny, imipenemu, tygocykliny, natomiast drażliwość – gentamycyny i kolistyny. W przypadku badanych szczepów NDM-dodatnich najczęstszy profil oporności (32,9%) dotyczył ich oporności na cyprofloksacynę, gentamycynę, meropenem, imipenem, średnią drażliwość szczepy te wykazywały na amikacynę, tygocyklinę, a drażliwość – na kolistynę i trimetoprim z sulfametoksazolem. **Wnioski.** Z przeprowadzonych badań wynika, że wszystkie szczepy *K. pneumoniae* KPC-dodatnie oraz NDM-dodatnie cechowała wielolekooporność oraz znaczne zróżnicowanie profili oporności na antybiotyki.

SŁOWA KLUCZOWE: *K. pneumoniae*, KPC, NDM, profile oporności

ABSTRACT:

Introduction. *Klebsiella pneumoniae* is an important etiological factor of nosocomial infections, whose clinical significance has increased recently due to their increasing ability to produce carbapenemases. **Aim of the study.** The aim of the study was to determine antibiotic susceptibility profiles among *K. pneumoniae* strains that produce beta-lactamases of the KPC or NDM type. **Material and methods.** The study was carried out on 134 *K. pneumoniae* strains, including 39 of KPC-producing strains, and 95 of NDM-producing strains. The strains were isolated from clinical materials obtained from patients hospitalized at the University Hospital of Białystok. The susceptibility to antibiotics was examined with the use of VITEK-2 automatic system. The carbapenemases production by the tested strains was confirmed by the methods recommended by EUCAST. **Results.** It was shown that KPC-positive strains presented the highest percentage of susceptibility, i.e. 87.2% and 61.1%, against gentamicin and colistin, respectively. Among NDM-positive strains, it was shown that colistin, trimethoprim with sulfamethoxazole and gentamicin were antibiotics with the highest percentages of susceptible strains, at a level of 93.2%, 66.3% and 44.7%, respectively. Susceptibility testing results showed that among the KPC-positive strains the most common resistance profile (15.4%) was resistance to ciprofloxacin, meropenem and trimethoprim with sulfamethoxazole, intermediate resistance to amikacin, imipenem, tigecycline and susceptibility to gentamicin and colistin. Among NDM-positive strains, the most common resistance profile was found in 32.9% of isolates and included resistance to ciprofloxacin, gentamicin, meropenem, imipenem, intermediate resistance to amikacin, tigecycline and susceptibility to colistin and trimethoprim with sulfamethoxazole. **Conclusions.** Summing up, all KPC- and NDM-positive *K. pneumoniae* strains demonstrated multi-drug resistance and significant differentiation of resistance profiles to antibiotics.

KEY WORDS: *K. pneumoniae*, KPC, NDM, resistance profiles

WSTĘP

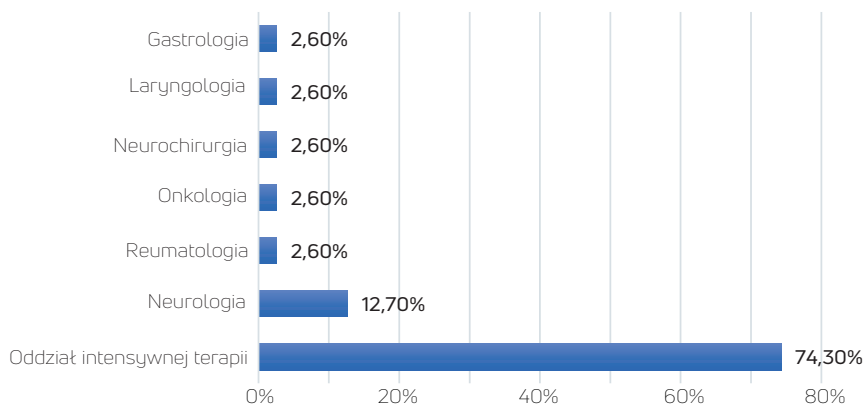
Bakterie *Klebsiella pneumoniae* należą do gram-ujemnych pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae*, rzędu *Enterobacterales* [1]. Są one ważnym czynnikiem etiologicznym zakażeń szpitalnych, wywołującym u pacjentów infekcje układu moczowego, oddechowego, nerwowego, ran oraz bakteriemie [2]. W ostatnim czasie coraz częściej stwierdza się oporność tych bakterii na tzw. leki ostatniej szansy, to jest antybiotyki z grupy karbapenemów, stosowane w leczeniu ciężkich infekcji wywołanych przez pałeczki gram-ujemne [3].

Oporność pałeczek *K. pneumoniae* na karbapenemy może być związana z wieloma mechanizmami, między innymi ze spadkiem przepuszczalności osłon zewnętrznych przy jednoczesnej zwiększonej produkcji β -laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. extended spectrum β -lactamases – ESBL) lub cefalosporynaz AmpC, a także z produkcją β -laktamaz o charakterze karbapenemaz [4]. Uznaje się, że karbapenemazy mają największe znaczenie kliniczne ze względu na możliwość horyzontalnego transferu genów pomiędzy bakteriami tych samych lub różnych gatunków za pośrednictwem tzw. ruchomych elementów genetycznych (np. plazmidów) zawierających geny odpowiedzialne za ich produkcję [5]. Obecnie jest znanych kilka typów karbapenemaz, w tym enzymy KPC (ang. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) oraz enzymy o charakterze metallo- β -laktamaz, określane jako NDM (ang. New Delhi metallo- β -lactamases) [6]. Według strukturalnego systemu klasyfikacji β -laktamaz enzymy typu KPC są przydzielone do klasy A β -laktamaz, które mają serynę w swoim centrum

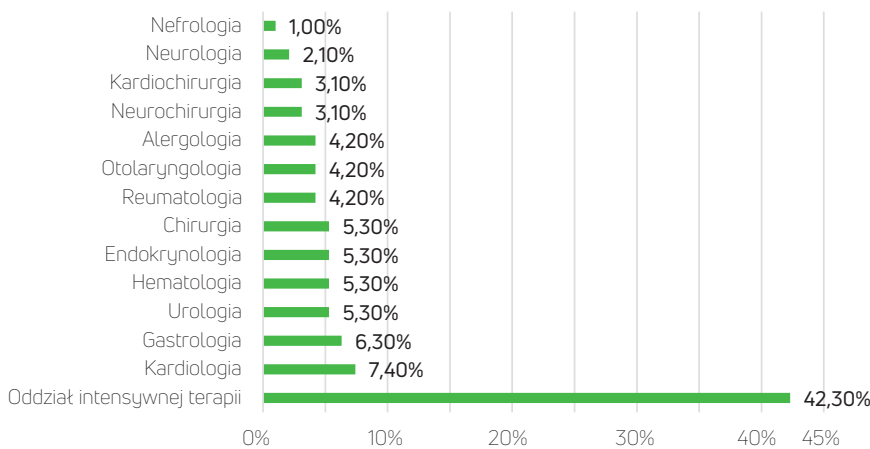
aktywnym [7], natomiast karbapenemazy NDM są zaliczane do klasy B, w której enzymy zawierają w centrum aktywnym zamiast seryny jony cynku [8].

Karbapenemazy KPC po raz pierwszy zostały zidentyfikowane u szczepu *K. pneumoniae* w USA (1996 r.) [9]. Pierwsza izolacja szczepu *K. pneumoniae* KPC w Polsce została dokonana w 2008 r. [10]. Natomiast identyfikacja karbapenemaz typu NDM u szczepu *K. pneumoniae* po raz pierwszy została opisana w 2009 r. w Szwecji u pacjenta, który wcześniej był hospitalizowany w Indiach [11]. W Polsce pierwszej identyfikacji szczepu NDM-dodatniego dokonano w 2011 r., a dotyczyła ona bakterii z gatunku *Escherichia coli*, izolowanych od pacjenta, który został przetransportowany z Konga do szpitala w Warszawie na oddział intensywnej opieki medycznej [12]. Natomiast pierwszych identyfikacji pałeczek *K. pneumoniae* KPC-dodatnich i NDM-dodatnich dokonano w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku odpowiednio w 2011 r. (KPC) oraz 2015 r. (NDM) [13].

Występowanie szczepów *K. pneumoniae* KPC-dodatnich lub NDM-dodatnich jest związane między innymi z prawdopodobieństwem rozwoju oporności tych szczepów na wszystkie dostępne antybiotyki, co zostało potwierdzone badaniami wykonanymi w laboratoriach mikrobiologicznych [14]. Ponadto istnieje ryzyko łatwej transmisji genów oporności do różnych gatunków drobnoustrojów [15]. Niebezpieczna jest również możliwość szybkiego rozprzestrzeniania się szczepów KPC-dodatnich oraz NDM-dodatnich wśród pacjentów leczonych w szpitalach jak również w zakładach rehabilitacyjnych oraz wśród pensjonariuszy domów opieki, a z czasem w całej populacji województwa [16].



Ryc. 1. Występowanie szczepów *K. pneumoniae* KPC-dodatnich, izolowanych z różnych oddziałów/klinik w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku.



Ryc. 2. Występowanie szczepów *K. pneumoniae* NDM-dodatnich, izolowanych od pacjentów różnych oddziałów/klinik w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku.

Celem pracy było określenie profili oporności na wybrane antybiotyki (imipenem, meropenem, gentamycynę, amikacynę, cyprofloksacynę, kolistynę, tygocyklinę oraz trimetoprim z sulfametoksazolem) pałeczek *K. pneumoniae* wytwarzających karbapenemazy KPC lub NDM, izolowanych z materiałów klinicznych pochodzących od pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku (USK).

MATERIAŁ I METODY

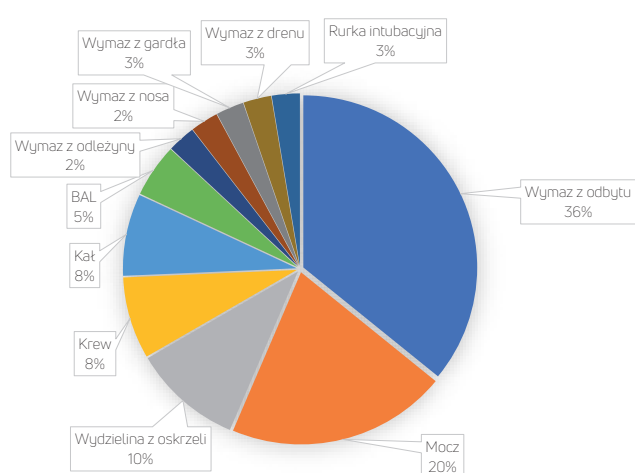
Badaniami objęto 134 szczepy *K. pneumoniae*, w tym 39 szczepów wytwarzających karbapenemazę typu KPC oraz 95 – metalo- β -laktamazę NDM. Wszystkie szczepy wyizolowano z takich materiałów klinicznych, jak mocz, wydzielina z oskrzeli, krew, kał, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelowe (BAL), wymazy z odbytu, odleżyn, nosa, gardła, drenu, rurki intubacyjnej. Wszystkie pochodziły od pacjentów hospitalizowanych od 1.01.2012 r. do 31.12.2016 r. na oddziałach: intensywnej opieki, kardiologii, hematologii, endokrynologii, chirurgii, reumatologii, otolaryngologii, alergologii, neurochirurgii, kardiochirurgii, neurologii i nefrologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

Identyfikacja biochemiczna oraz ocena lekowrażliwości badanych szczepów zostały przeprowadzone metodą

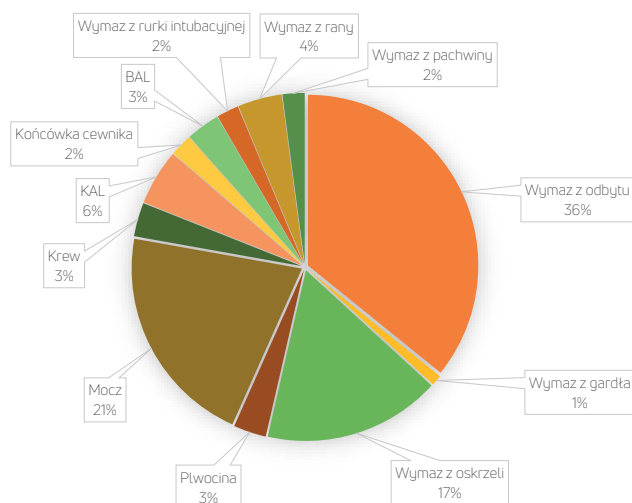
automatyczną z zastosowaniem kart GN oraz AST-332 lub AST-330 i systemu automatycznego VITEK-2 (bioMérieux). Do oceny zdolności wytwarzania karbapenemaz przez badane szczepy wykorzystano metody fenotypowe, zgodnie z zaleceniami EUCAST (http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/). Oprócz tego wykonano biochemiczny test diagnostyczny Rapidec CarbaNP (bioMérieux) w celu potwierdzenia zdolności wytwarzania karbapenemaz. Ponadto szczepy, które w teście biochemicznym uzyskały wynik dodatni, zostały wysłane do Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa) w celu oznaczenia występowania genów oporności *blaKPC* oraz *blaNDM* metodą PCR. Szczepy uzyskujące pozytywne wyniki w testach fenotypowych, biochemicznych oraz genetycznych zostały uznane jako KPC-dodatnie lub NDM-dodatnie.

WYNIKI

Analizy występowania szczepów KPC-dodatnich oraz NDM-dodatnich izolowanych z różnych oddziałów USK w Białymstoku zostały przedstawione odpowiednio na rycinie 1 i na rycinie 2. Analizy częstości izolacji szczepów *K. pneumoniae* KPC-dodatnich oraz NDM-dodatnich z różnych materiałów klinicznych pochodzących od pacjentów



Ryc. 3. Występowanie szczepów *K. pneumoniae* KPC-dodatnich, izolowanych z różnych materiałów klinicznych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku.



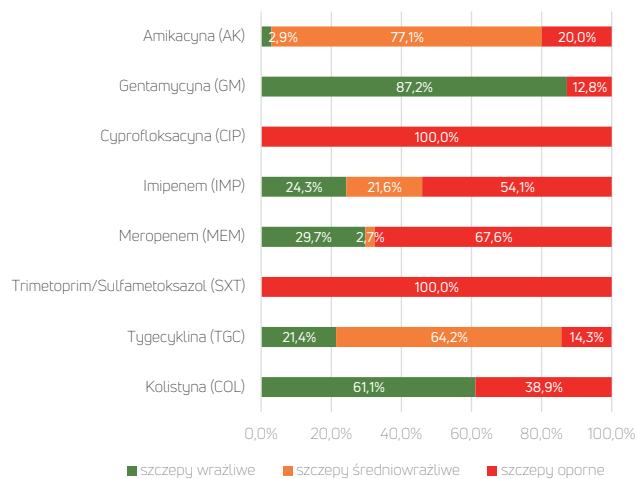
Ryc. 4. Występowanie szczepów *K. pneumoniae* NDM-dodatnich, izolowanych z różnych materiałów klinicznych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku.

USK w Białymstoku przedstawiono odpowiednio na rycinie 3 i na rycinie 4.

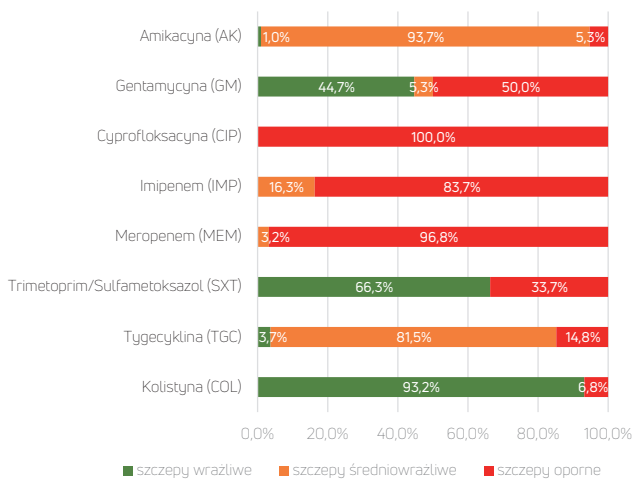
Analiza wyników badań lekowrażliwości izolatów *K. pneumoniae* wykazała wrażliwość szczepów produkujących karbapenemazę typu KPC na sześć z ośmiu przebadanych antybiotyków: imipenem, meropenem, gentamycynę, amikacynę, tygecyklinę oraz kolistynę. Najwięcej szczepów było wrażliwych na gentamycynę (87,2%), ponadto wysoki odsetek szczepów wrażliwych (61,1%) w tej grupie izolatów stwierdzono w przypadku kolistyny. Natomiast znacznie mniej szczepów było wrażliwych na meropenem (29,7%) oraz na imipenem (24,3%) Zaobserwowano przy tym, że spośród szczepów wykazujących wrażliwość na karbapenemę 46,7% prezentowało wrażliwość na meropenem

i średnią wrażliwość na imipenem. Ponadto 40% tych szczepów było wrażliwych zarówno na meropenem, jak i imipenem, a 13,3% było opornych na meropenem i wrażliwych na imipenem. Na tygecyklinę wrażliwość wykazywało 21,4% szczepów, a tylko 2,9% było wrażliwych na amikacynę.

W przypadku izolatów *K. pneumoniae* produkujących metalo-β-laktamazę NDM zaobserwowano wrażliwość na pięć z ośmiu przebadanych antybiotyków: gentamycynę, amikacynę, kolistynę, trimetoprim z sulfametoksazolem oraz tygecyklinę. Stwierdzono, że największy odsetek szczepów tej grupy (93,2%) wykazywał wrażliwość na kolistynę. Na trimetoprim z sulfametoksazolem wrażliwych było 66,3%, a na gentamycynę 44,7% szczepów. W przypadku tygecykliny i amikacyny wrażliwość stwierdzono



Ryc. 5. Wrażliwość szczepów *K. pneumoniae* KPC-dodatnich na antybiotyki, izolowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku.



Ryc. 6. Wrażliwość szczepów *K. pneumoniae* NDM-dodatnich na antybiotyki, izolowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku.

odpowiednio u 3,7% oraz 1% szczepów NDM-dodatnich. Wrażliwość szczepów *K. pneumoniae* KPC-dodatnich oraz NDM-dodatnich na antybiotyki przedstawiono odpowiednio na rycinie 5 oraz rycinie 6.

Szczegółowa analiza wyników badania lekowrażliwości szczepów *K. pneumoniae* KPC-dodatnich oraz NDM-dodatnich umożliwiła ocenę profili oporności badanych szczepów. W przypadku szczepów KPC-dodatnich wyróżniono dwa istotne profile oporności na badane antybiotyki, natomiast w przypadku szczepów NDM-dodatnich – trzy dominujące profile oporności. Najczęstsze profile oporności na leki przeciwbakteryjne szczepów *K. pneumoniae* KPC-dodatnich oraz NDM-dodatnich zostały przedstawione odpowiednio w tabeli 1 oraz w tabeli 2.

DYSKUSJA

Przeprowadzone w latach 2011–2016 badania wykazały wyższy odsetek szczepów *K. pneumoniae* produkujących metalo- β -laktamazę NDM (71%) w porównaniu ze szczepami KPC-dodatnimi *K. pneumoniae* (29%). Większą częstość identyfikacji enzymów NDM w porównaniu z KPC stwierdzili również Albiger i wsp. [17] w analizie występowania w Europie pałeczek *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy. Natomiast van Duin i wsp. [18] w ocenie globalnej epidemiologii pałeczek *Enterobacteriaceae* w Europie zaliczyli Polskę do krajów, w których enzymy NDM są identyfikowane najczęściej.

Analiza własna pochodzenia badanych szczepów *K. pneumoniae* wykazała, że najwyższy odsetek zarówno szczepów KPC (74,3%), jak i NDM-dodatnich (43,2%) był izolowany od pacjentów oddziału intensywnej terapii. Wysoka częstość izolacji pałeczek *K. pneumoniae* produkujących karbapenemazy na oddziałach intensywnej terapii jest obserwowana

również przez innych badaczy. Carvalhaes i wsp. [19], pisząc o tym zjawisku, podkreślają jego negatywne znaczenie dla środowiska medycznego, wynikające między innymi z przedłużenia się czasu hospitalizacji, wzrostu kosztów leczenia czy też wyższych wskaźników śmiertelności pacjentów. Według niektórych autorów szczepy produkujące karbapenemazy najczęściej są przyczyną zakażeń układu moczowego, oddechowego, ran oraz infekcji uogólnionych. Dlatego też wydzielina z dróg oddechowych, mocz i krew są głównymi materiałami, z których te bakterie są izolowane [20]. Podobne obserwacje opisali Seibert i wsp. w przeprowadzonej analizie zakażeń szpitalnych powodowanych przez pałeczki *Enterobacteriaceae* produkujące karbapenemazy. Wykazali oni, że bakterie te były izolowane głównie z wydzieliny oskrzelowej (25%), moczu (21%) oraz krwi (11%) [21].

Również w badaniach własnych analiza materiałów klinicznych, z których wyizolowano badane szczepy *K. pneumoniae* KPC oraz NDM-dodatnie wykazała, że pochodziły one głównie z moczu (odpowiednio 20,5% oraz 21%), wydzieliny z oskrzeli (10,5% oraz 16,8%) i krwi (7,7% oraz 3,2%). Niepokojącym zjawiskiem jest to, że z wymazów z odbytu wyizolowano 35,9% szczepów KPC-dodatnich oraz 35,8% szczepów NDM-dodatnich, co świadczy o wysokim stopniu kolonizacji przewodu pokarmowego pacjentów. Zjawisko kolonizacji jest niekorzystne ze względu na możliwość transmisji tych bakterii od skolonizowanych do innych pacjentów lub personelu medycznego, co sprzyja dalszemu rozprzestrzenianiu się w środowisku szpitalnym [22].

Szczepy *K. pneumoniae* produkujące karbapenemazy KPC lub NDM stanowią ważny problem kliniczny nie tylko ze względu na zwiększone zdolności kolonizacji pacjentów i potencjał epidemiczny, ale również ze względu na ich dużą oporność na antybiotyki [23, 24].

Analiza wyników badań własnych lekowrażliwości wykazała, że najwięcej szczepów KPC-dodatnich *K. pneumoniae*

Tab. 1. Najczęstsze profile oporności na antybiotyki szczepów *K. pneumoniae* (KPC-dodatnich), izolowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku.

Profil	Wrażliwość	Antybiotyk	
		Średnia wrażliwość	Oporność
15,4%	Gentamycyna Kolistyna	Amikacyna Imipenem Tygecyklina	Cyprofloksacyna Meropenem Trimetoprim/Sulfametoksazol
7,7%	Gentamycyna	Amikacyna Imipenem Tygecyklina	Cyprofloksacyna Meropenem Trimetoprim/Sulfametoksazol Kolistyna
76,9%	Inne warianty profili oporności		

Tab. 2. Najczęstsze profile oporności na antybiotyki szczepów *K. pneumoniae* (NDM-dodatnich), izolowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku.

Profil	Wrażliwość	Antybiotyk	
		Średnia wrażliwość	Oporność
32,9%	Kolistyna Trimetoprim/Sulfametoksazol	Amikacyna Tygecyklina	Cyprofloksacyna Gentamycyna Imipenem Meropenem
17,7%	Kolistyna Gentamycyna Trimetoprim/Sulfametoksazol	Amikacyna Tygecyklina	Cyprofloksacyna Imipenem Meropenem
13,9%	Kolistyna Gentamycyna	Amikacyna Tygecyklina	Cyprofloksacyna Imipenem Meropenem
35,5%	Inne warianty profili oporności		

było wrażliwych na gentamycynę (87,2%) oraz kolistynę (61,1%). Natomiast najwyższą oporność wykazały badane szczepy na następujące antybiotyki: trimetoprim z sulfametoksazolem (100%), cyprofloksacynę (100%), meropenem (67,6%) oraz imipenem (54,1%). Najczęściej występujący profil oporności tych pałeczek obejmował jednoczesną ich oporność na cyprofloksacynę, meropenem i trimetoprim z sulfametoksazolem, średnią wrażliwość na amikacynę, imipenem, tygecyklinę oraz wrażliwość na gentamycynę i kolistynę. Wysokie odsetki szczepów wrażliwych na kolistynę (93,3%) i gentamycynę (53,3%) odnotowali również Tijet i wsp. Wykazali oni ponadto wysoką wrażliwość na tygecyklinę (100%) i tetracyklinę (53,3%) oraz oporność na amikacynę (70%), meropenem (80%), tobramycynę (90%), cyprofloksacynę (93,3%) oraz imipenem (83,3%) [25].

Ponadto w badaniach własnych w przypadku szczepów *K. pneumoniae* NDM-dodatnich zaobserwowano wrażliwość 93,2% szczepów na kolistynę, 66,3% na trimetoprim z sulfametoksazolem oraz 44,7% na gentamycynę. Oprócz tego odnotowano wysokie odsetki tych szczepów opornych na cyprofloksacynę (100%), meropenem (96,8%), imipenem (83,7%), oraz gentamycynę (50%). Najczęściej występujący profil oporności obejmował oporność na cyprofloksacynę, gentamycynę, meropenem, imipenem, średnią wrażliwość na amikacynę, tygecyklinę oraz wrażliwość na kolistynę i trimetoprim z sulfametoksazolem. Wysoką oporność szczepów NDM-dodatnich na imipenem (88,9%), meropenem (77,8%), gentamycynę (75,6%) oraz cyprofloksacynę (53,3%) przedstawili również Hu i wsp. Opisali oni także oporność tych pałeczek na trimetoprim/sulfametoksazol (68,9%) oraz ich wrażliwość na amikacynę (64,4%) i tetracyklinę (55,6%) [26].

W przypadku szczepów produkujących β -laktamazy o charakterze karbapenemazy, w tym enzymów typu KPC lub NDM, można mówić o zjawisku wielolekooporności (ang. multidrug resistance – MDR), czyli ich jednoczesnej niewrażliwości na co najmniej jeden antybiotyk z trzech różnych grup antybiotyków, które są stosowane w leczeniu infekcji powodowanych przez daną grupę bakterii [27]. Tzouveleki i wsp. [28] uważają, że wielolekooporność jest przyczyną znacznego ograniczenia możliwości leczenia zakażeń tymi bakteriami, co sprzyja niepowodzeniom terapeutycznym.

Jedną z rozpatrywanych możliwości skutecznego leczenia zakażeń powodowanych przez wielolekooporne pałeczki produkujące karbapenemazy jest stosowanie terapii skojarzonej. Fritzenwanker i wsp. [29] przedstawili w swojej pracy możliwe opcje terapeutyczne dla szczepów KPC-dodatnich oraz NDM-dodatnich *K. pneumoniae*, po uwzględnieniu ich wrażliwości na poszczególne antybiotyki. Zdaniem tych autorów w przypadku stwierdzenia wrażliwości szczepu na aminoglikozydy możliwą opcją terapeutyczną jest podanie aminoglikozydu wraz z meropenemem. Natomiast

w odniesieniu do szczepów wykazujących wrażliwość na cyprofloksacynę opcją terapeutyczną są chinolony wraz z meropenemem. Jeśli stwierdzono oporność na aminoglikozydy przy jednoczesnej wrażliwości na kolistynę lub tygecyklinę, opcjami terapeutycznymi mogą być odpowiednio kolistyna lub tygecyklina wraz z meropenemem. Ponadto skuteczność leczenia zakażeń szczepami KPC-dodatnimi oraz NDM-dodatnimi wykazującymi wielolekooporność może się zwiększyć dzięki nowym antybiotykami, takim jak: cefiderokol z grupy cefalosporyn, erawacyklina z grupy fluorocyklin czy plazomycyna z grupy aminoglikozydów [29, 30].

Nadzieję na skuteczną terapię zakażeń takimi bakteriami wiąże się również z nowymi kombinacjami antybiotyków w połączeniu z inhibitorami β -laktamaz, np.: ceftazydym z awibaktamem, ceftarolina z awibaktamem, aztreonam z waborbaktamem, imipenem z relebaktamem, obejmują one bowiem swoim działaniem między innymi gram-ujemne bakterie wytwarzające enzymy typu KPC [29, 31, 32].

PODSUMOWANIE

Wytwarzanie β -laktamaz hydrolizujących antybiotyki β -laktamowe niewątpliwie należy do najgroźniejszych mechanizmów oporności bakterii na leki przeciwbakteryjne. Głównym problemem jest rozprzestrzenianie się pałeczek gram-ujemnych wytwarzających karbapenemazy, w tym KPC oraz NDM. Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że wszystkie szczepy *K. pneumoniae* KPC-dodatnie oraz NDM-dodatnie prezentowały wielolekooporność oraz duże zróżnicowanie profili oporności. Znaczne ograniczenie możliwości leczenia lub całkowity brak opcji terapeutycznych wobec tak istotnych czynników zakażeń stanowi z oczywistych względów wielkie zagrożenie dla zdrowia publicznego. Istnieje pilna potrzeba wprowadzenia do terapii leków skutecznych wobec bakterii wytwarzających karbapenemazy.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENICTWO

1. Nawrotek P, Grygorcewicz B, Augustyniak A. Zmiany w taksonomii γ -Proteobacteria, modyfikacja nazwy rzędu Enterobacteriales i nowe rodziny w obrębie Enterobacteriales ord. nov. Post Mikrobiol 2017;56(4):465–469.
2. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998;11(4):589–603. doi:10.1128/CMR.11.4.589
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). ECDC, Stockholm, 2017.
4. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med 2012;18(5):263–272. doi:10.1016/j.molmed.2012.03.003

5. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Diseases* 2010;17(10):1791–1798. doi:10.3201/eid1710.110655
6. Ye Y, Xu L, Han Y i wsp. Mechanism for carbapenem resistance of clinical Enterobacteriaceae isolates. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2018;15(1):1143–1149. doi:10.3892/etm.2017.5485
7. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(3):969–976. doi:10.1128/AAC.01009–09
8. Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980;289(1033):321–331. doi:10.1098/rstb.1980.0049
9. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ i wsp. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(4):1151–1161. doi:10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001
10. Baraniak A, Izdebski R, Herda M i wsp. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* ST258 with KPC-2 in Poland. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(10):4565–4567. doi:10.1128/AAC.00436–09
11. Yong D, Toleman MA, Giske CG i wsp. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(12):5046–5054. doi:10.1128/AAC.00774–09
12. Fiett J, Baraniak A, Izdebski R i wsp. The first NDM metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae isolate in Poland: evolution of IncFII-type plasmids carrying the blaNDM-1 gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(2):1203–1207. doi:10.1128/AAC.01197–13
13. Sacha PT, Ojdana D, Wiczorek P i wsp. Genetic similarity and antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* – producing carbapenemase (KPC-2) isolated in different clinical specimens received from University Hospitals in Northeastern Poland. *African Journal of Microbiology Research* 2012;6(4):6888–6892. doi:10.5897/AJMR12.266
14. Morrissey I, Hackel M, Badal R i wsp. A review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013;6(11):1335–1346. doi:10.3390/ph611335
15. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The Versatile β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(3):440–458. doi:10.1128/CMR.00001–07
16. Sypsa V, Psychogiou M, Bouzala GA i wsp. Transmission dynamics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and anticipated impact of infection control strategies in a surgical unit. *PLoS ONE* 2012;7(7):1–11. doi:10.1371/journal.pone.0041068
17. Albiger B, Glasner C, Struelens M i wsp. The European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill* 2015;20(45):1–18. doi:10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062
18. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence* 2017;8(4):460–469. doi:10.1080/21505594.2016.1222343
19. Carvalhaes CG, Cayô R, Gales AC. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the intensive care unit: a real challenge to physicians, scientific community, and society. *Shock* 2013;39(Suppl 1):S32–S37. doi:10.1097/SHK.0b013e31828faf1f
20. Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC i wsp. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:41–48. doi:10.1016/S0213–005X(14)70173–9
21. Seibert G, Hörner R, Meneghetti BH i wsp. Nosocomial infections by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing Enterobacteriaceae in a teaching hospital. *Einstein (Sao Paulo)* 2014;12(3):282–286. doi:10.1590/S1679–45082014AO3131
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae – 8 April 2016. ECDC, Stockholm, 2016. doi:10.2900/296939
23. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M i wsp. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: what should be expected in the future? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32(Suppl 4):17–23. doi:10.1016/S0213–005X(14)70170–3
24. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Gudiol C i wsp. Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32(Suppl 4):49–55. doi:10.1016/S0213–005X(14)70174–0
25. Tijet N, Sheth PM, Lastovetska O i wsp. Molecular characterization of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae in Ontario, Canada, 2008–2011. *PLoS One* 2014;9(12):1–12. doi:10.1371/journal.pone.0116421
26. Hu X, Xu X, Wang X i wsp. Diversity of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing bacteria in China. *International Journal of Infectious Diseases* 2017;55:92–95. doi:10.1016/j.ijid.2017.01.011
27. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB i wsp. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan-drug-resistant bacteria: and international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268–281. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
28. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M i wsp. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(4):682–707. doi:10.1128/CMR.05035–11
29. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S i wsp. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative infections. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(20–21):345–352. doi:10.3238/arztebl.2018.0345
30. Taneja N, Kaur H. Insights into newer antimicrobial agents against gram-negative bacteria. *Microbiol Insights* 2016;9:9–19. doi:10.4137/MBI.S29459
31. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS i wsp. treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(2):1–15. doi:10.1093/ofid/ofv050
32. Trecarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Virulence* 2017;8(4):470–484. doi:10.1080/21505594.2017.1292196