

Pałeczki Enterobacterales wytwarzające karbapenemazy (CPE) Epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profilaktyka zakażeń

Pod redakcją:

prof. dr hab. med. **Walerii Hryniewicz**

dr n. med. **Alicji Kuch**

dr n. med. **Moniki Wanke-Rytt**

dr n. med. **Agnieszki Żukowskiej**

**Ministerstwo
Zdrowia**

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



Pałeczki Enterobacterales wytwarzające karbapenemazy (CPE)

Epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profilaktyka zakażeń

Copyright 2022 by:

prof. dr hab. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat

prof. dr hab. n. med. Marek Gniadkowski

dr n. farm. Łukasz Hońdo

prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz

dr n. biol. Elżbieta Literacka

dr n. o zdr. Aleksandra Mączyńska

dr n. med. Tomasz Ozorowski

lek. med. Wiktoria Papierowska-Kozdój

mgr Katarzyna Pawlik

dr n. med. Monika Wanke-Rytt

dr n. med. Dorota Żabicka

dr n. med. Agnieszka Żukowska

Warszawa 2022

All rights reserved

Wszystkie prawa zastrzeżone

Wydanie pierwsze

Wydawca

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

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

Projekt okładki, łamanie:

Magdalena Borek

ISBN 978-83-949636-7-5

Pałeczki Enterobacterales wytwarzające karbapenemazy (CPE)

Epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profilaktyka zakażeń

Zespół Autorów

Prof. dr hab. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat

Institut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Prof. dr hab. n. med. Marek Gniadkowski

Zakład Mikrobiologii Molekularnej, Narodowy Instytut Leków w Warszawie

Dr n. farm. Łukasz Hońdo

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie

Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz

Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków w Warszawie

Dr n. med. Elżbieta Literacka

Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD),
Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków w Warszawie

Dr n. o zdr. Aleksandra Mączyńska

Galway University Hospital, Saolta University Health Care Group

Dr n. med. Tomasz Ozorowski

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

Lek. med. Wiktoria Papierowska-Kozdój

Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

Mgr Katarzyna Pawlik

Laboratorium Mikrobiologiczne SPS ZOZ w Lęborku

Dr n. med. Monika Wanke-Rytt

Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Dziecięcy Szpital Kliniczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Dr n. med. Dorota Żabicka

Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD),
Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków w Warszawie

Dr n. med. Agnieszka Żukowska

Samodzielny Publiczny Wielospecjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej
w Stargardzie, Szpital i Ambulatorium Aresztu Śledczego w Szczecinie

SPIS TREŚCI

Słowniczek	I-II
1. Wprowadzenie	9
2. Epidemiologia zakażeń wywołanych przez CPE	10
3. Epidemiologia karbapenemaz wytwarzanych przez pałeczki Enterobacterales	15
3.1. Karbapenemazy klasy A; KPC	16
3.2. KPC w Polsce	18
3.3. Karbapenemazy klasy B – MBL; IMP, VIM i NDM	19
3.4. VIM i NDM w Polsce	22
3.5. Karbapenemazy klasy D; typ OXA-48	25
3.6. OXA-48 w Polsce	27
3.7. Uwagi końcowe	28
4. Metody wykrywania karbapenemaz u pałeczek Enterobacterales	41
4.1. Wynik oznaczenia lekowrażliwości – znaczenie w badaniach przesiewowych	41
4.2. Metoda dyfuzyjno-krążkowa z użyciem krążków antybiogramowych oraz inhibitorów karbapenemaz	43
4.2.1. DDST-EDTA (double-disk synergy test, test zbliżeniowy, test synergii) - badanie w kierunku MBL	44
4.2.2. CDT (combined disk test, tzw. test kombinowany) - badanie w kierunku KPC	44
4.2.3. TEM - test z użyciem krążka antybiogramowego zawierającego temocylinę - badanie w kierunku OXA-48, test stosowany wyłącznie dla pałeczek Enterobacterales	45
4.2.4. Testy komercyjne wykorzystujące efekt zahamowania aktywności karbapenemazy przez inhibitor	45
4.3. Systemy automatyczne	46
4.4. Spektrometria mas	46
4.5. Test CarbaNP	47
4.6. Test CIM	48
4.7. Testy kasetkowe (immuno chromatograficzne)	49
4.8. Metody molekularne	52
4.8.1. PCR (polymerase chain reaction) oraz real-time PCR (RT-PCR, qPCR-quantitative PCR)	53
4.8.2. Systemy automatyczne wykorzystujące metody molekularne	53
4.9. Podłoża chromogenne	56
4.10. Interpretacja wyników uzyskanych przy użyciu poszczególnych metod diagnostycznych	61
4.11. Podsumowanie	62
5. Antybiotyki starszych generacji stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez CPE	69
5.1. Gentamycyna Tobramycyna	69
5.2. Meropenem	71
5.3. Sól sodowa metanosulfonianu kolistyny – kolistymetat	72
5.4. Fosfomicyna sodowa	74
5.5. Temocylina	75
5.6. Sulfametoksazol/trimetoprim	76
5.7. Amikacyna	77
6. Sposoby zwiększania skuteczności antybiotyków w leczeniu CPE	82

7. Nowe antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez CPE	88
7.1. Cefiderokol	88
7.2. Plazomycyna	89
7.3. Tygecyklina	90
7.4. Erawacyklina	92
7.5. Omadacyklina	93
7.6. Ceftazydym/awibaktam	94
7.7. Meropenem /waborbaktam	95
7.8. Imipenem/cilastatyna/relebaktam	97
8. Terapia zakażeń CPE	103
8.1. Czynniki ryzyka infekcji CPE	103
8.2. Śmiertelność w zakażeniach CPE	103
8.3. Terapia empiryczna zakażeń CPE	103
8.4. Terapia celowana zakażeń CPE	104
8.4.1. Terapia ratunkowa	106
8.5. Terapia celowana zakażeń CPE w zależności od postaci klinicznej zakażenia	106
8.5.1. Zakażenia układu moczowego	106
8.5.2. Zapalenia płuc, w tym szpitalne/respiratorowe (HAP/VAP)	107
8.5.3. Zakażenia łożyska naczyniowego	107
8.5.4. Zakażenia wewnątrzbrzuszne (IAI)	108
8.6. Preferowane opcje terapeutyczne w zależności od klasy karbapenemazy	108
8.6.1. Terapia zakażeń KPC	108
8.6.2. Terapia zakażeń MBL	108
8.6.3. Terapia zakażeń OXA-48	109
8.7. Czas trwania terapii zakażeń CPE	113
9. Leczenie CPE w pediatrii	117
9.1. Epidemiologia	117
9.2. Śmiertelność	118
9.3. Czynniki ryzyka kolonizacji i zakażeń CPE	118
9.4. Leczenie zakażeń CPE u dzieci	119
9.4.1. Terapia skojarzona u dzieci	119
10. Kontrola zakażeń CPE w szpitalu	123
10.1. Definicje	123
10.2. Podstawowe metody profilaktyki zakażeń i szpitalna polityka antybiotykowa w celu zminimalizowania ryzyka rozprzestrzenienia się CPE w zakładzie opieki zdrowotnej (ZOZ)	124
10.3. Badania endoskopowe	126
10.4. Wskazania do pobierania badań przesiewowych i wzmocnienie nadzoru nad przestrzeganiem procedury	129
10.5. Postępowanie w przypadku stwierdzenia zakażenia/kolonizacji CPE	131
10.6. Postępowanie w przypadku stwierdzenia ogniska epidemicznego CPE	133
10.7. Znaczenie regionalnej współpracy w kontroli rozprzestrzeniania CPE	133

Słowniczek

- AmpC** – charakterystyczny rodzaj β -laktamaz (klasa C) o wysokiej aktywności względem cefalosporyn (cefalosporynazy)
- AUC** – pole powierzchni pod krzywą w zależności stężenia od czasu (*ang.* area under the curve)
- BLBLI** – antybiotyki β -laktamowe z inhibitorami beta-laktamaz
- BMJ** – Brytyjskie Czasopismo Medyczne (*ang.* British Medical Journal)
- CDT** – test kombinowany (*ang.* combined disk test)
- CIM** – test inaktywacji karbapenemu (*ang.* carbapenem inactivation method)
- CPE** – Enterobacterales wytwarzające karbapenemazy (*ang.* carbapenemase-producing Enterobacterales)
- CRE** – Enterobacterales odporne na karbapenemy (*ang.* carbapenem-resistant Enterobacterales)
- cUTI** – powikłane zakażenie układu moczowego (*ang.* complicated urinary tract infection)
- DDST** – test zbliżeniowy, test synergii (*ang.* double-disk synergy test)
- EARS-Net** – Europejska Sieć Monitorowania Lekooporności (*ang.* European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)
- ECDC** – Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (*ang.* European Centre for Disease Prevention and Control)
- EDTA** – kwas etylenodiaminotetraoctowy (*ang.* ethylenediaminetetraacetic acid)
- EMA** – Europejska Agencja Leków (*ang.* European Medicines Agency)
- ESBL** – beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (*ang.* extended-spectrum β -lactamases)
- EUCAST** – Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (*ang.* European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
- FDA** – Federalna Agencja Żywności i Leków, (*ang.* Food and Drug Administration)
- FMT** – Przeszczepienie mikrobioty jelitowej (*ang.* fecal microbiota transplantation)
- GCS** – skala śpiączki Glasgow (*ang.* Glasgow Coma Scale)
- HAP** – Szpitalne zapalenie płuc (*ang.* hospital-acquired pneumonia)
- HPLC** – wysokosprawną chromatografię cieczową (*ang.* high-performance liquid chromatography)
- IAI** – zakażenia wewnątrzbrzuszne (*ang.* intraabdominal infection)
- IBW** – należna masa ciała (*ang.* ideal body weight)
- IDSA** – Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (*ang.* Infectious Diseases Society of America)
- JAMA** – czasopismo wydawane przez Amerykańskie Towarzystwo Medyczne (*ang.* Journal of the American Medical Association)
- KORLD** – Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów
- KPC** – karbapenemaza *Klebsiella pneumoniae* (*ang.* *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)
- LCMS** – chromatografia cieczowa -spektrometria mas (*ang.* Liquid chromatography mass spectrometry)
- MBL** – metalo- β -laktamaza (*ang.* metallo- β -lactamase)
- MDR** – wielolekooporność, (*ang.* multidrug-resistance)
- MDRO** – mikroorganizmy (drobnoustroje) odporne na działanie wielu leków (*ang.* multidrug-resistant organism)
- MIC** – minimalne stężenie hamujące (*ang.* minimum inhibitory concentration)
- MRSA** – *S. aureus* odporny na metycylinę (*ang.* methicillin-resistant *S. aureus*)
- MSSA** – *S. aureus* wrażliwy na metycylinę (*ang.* methicillin-susceptible *S. aureus*)
- NDM** – metalo- β -laktamaza typu New Delhi (*ang.* New Delhi metallo- β -lactamase)
- NPV** – ujemna wartość predykcyjna testu (*ang.* negative predictive value)
- OUN** – ośrodkowy układ nerwowy
- PBPs** – białka wiążące penicylinę (*ang.* penicillin binding proteins)
- PCR** – łańcuchowa reakcja polimerazy (*ang.* polymerase chain reaction)
- PDR** – oporność na wszystkie antybiotyki (*ang.* pandrug-resistant)

PK/PD – farmakokinetyka/farmakodynamika

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

PPV – dodatnia wartość predykcyjna testu (*ang.* positive predictive value)

qPCR – ilościowy test łańcuchowej reakcji polimerazy (*ang.* quantitative polymerase chain reaction)

RCT – badanie z randomizacją (*ang.* randomized control trial)

RT-PCR – PCR w czasie rzeczywistym (*ang.* real time polymerase chain reaction)

SDD – dekolonizacja przewodu pokarmowego antybiotykami (*ang.* Selective Decontamination of the Digestive Tract)

SSTI – zakażenie skóry i tkanki podskórnej (*ang.* skin and soft tissue infection)

TDM – monitorowanie stężenia leku (*ang.* therapeutic drug monitoring)

TEM – test z użyciem krążka antybiogramowego zawierającego temocylinę

VAP – zapalenie płuc występujące u chorego wentylowanego (*ang.* ventilator- associated pneumonia)

XDR – ekstremalna oporność (*ang.* extensively drug-resistant)

ZUM – zakażenie układu moczowego

1. WPROWADZENIE

Oporność na antybiotyki najczęstszych, bakteryjnych patogenów człowieka stanowi obecnie jedno z największych wyzwań dla współczesnej medycyny i to zarówno w obszarze nadzoru epidemiologicznego jak i diagnostyki mikrobiologicznej i terapii. Dla celów epidemiologicznych, podjęto próbę sklasyfikowania opornych patogenów bakteryjnych w zależności od zakresu oporności na trzy kategorie: wielolekooporność MDR (multi drug resistant) oznacza nabytą oporność na co najmniej jeden antybiotyk w trzech lub więcej grupach leków, ekstremalna oporność XDR (extensively drug resistant) oznacza wrażliwość na jeden lek w jednej lub dwóch grupach leków oraz całkowita oporność – PDR (pandrug resistant) oporność na wszystkie możliwe leki do zastosowania wobec danego patogenu [1]. Szczepy wytwarzające karbapenemazy znajdują się w grupie XDR i PDR i stanowią coraz częstszy problem w polskiej opiece medycznej.

Przedstawiamy Państwu dokument pt. „Rekomendacje postępowania w zakażeniach wywołanych przez pałeczki *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy: epidemiologia, diagnostyka, leczenie i kontrola zakażeń” opracowany przez zespół specjalistów zajmujących się zawodowo epidemiologią, diagnostyką i leczeniem zakażeń wywołanych przez pałeczki *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy (CPE, ang. Carbapenemase Producing Enterobacterales), reprezentujących zarówno ośrodki akademickie, instytuty naukowe i szpitale o różnym stopniu referencyjności. Oporność na karbapenemy u *Enterobacterales* może być wynikiem kilku mechanizmów (CRE, ang. Carbapenemase Resistant *Enterobacterales*) i najczęściej związana jest ona z wytwarzaniem enzymów - karbapenemaz hydrolizujących karbapenemy (CPE) ale także, znacznie rzadziej, jako skutek wysokiej ekspresji ESBL (z ang. extended-spectrum β -lactamases, β -laktamazy o rozszerzonym spektrum działania) lub cefalosporynazy AmpC, enzymów bardzo słabo hydrolizujących karbapenemy, przy jednocześnie silnym obniżeniu przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii dla tych leków. Najczęstszym i najbardziej niebezpiecznym z powodów epidemiologicznych i terapeutycznych jest występowanie CPE (patrz rozdział 3). Geny kodujące karbapenemazy zlokalizowane są na ruchomych elementach genetycznych co umożliwia im dynamiczne rozprzestrzenianie się między szczepami nie tylko tego samego gatunku, ale także innych gatunków. Enzymy te hydrolizują wszystkie, bądź prawie wszystkie antybiotyki betalaktamowe znacząco ograniczając opcje terapeutyczne. Wprawdzie w ostatnim okresie zarejestrowano kilka nowych antybiotyków, jednak swym spektrum działania nie pokrywają wszystkich klas karbapenemaz, a poza tym są często zarejestrowane w bardzo wąskich wskazaniach.

Z uwagi na skalę problemu antybiotykooporności i jego charakter oraz nowość, nie dysponujemy wieloma badaniami odnoszącymi się do leczenia, które spełniają definicję wiarygodnej metodologii. Brak aktualnie w dostępnym piśmiennictwie badań z randomizacją (z ang. randomized control trial, RCT), które są podstawą do tworzenia zaleceń o sile 1A i 1 B (decyzja oparta na badaniach RCT, których wyniki nie są spójne lub o kwestionowanej wiarygodności). W związku z tym dokument ten jest stanowiskiem ekspertów opartym głównie na przeglądzie aktualnego piśmiennictwa oraz doświadczeniu, jednak nie stanowi on wyczerpującego przeglądu zagadnień.

Niniejsze Rekomendacje zostały napisane w celu dostarczenia polskim specjalistom aktualnych informacji na temat metod wiarygodnej identyfikacji szczepów *Enterobacterales* wytwarzających karbapenemazy, możliwych na obecną chwilę opcji terapeutycznych a także metod skutecznego zapobiegania i/lub ograniczania rozprzestrzeniania się zakażeń CPE. Ze względu na różnice w epidemiologii i dostępności określonych leków przeciwdrobnoustrojowych na świecie, zalecenia dotyczące leczenia są ukierunkowane na zakażenia występujące w Polsce. Dynamika zmian w epidemiologii CPE sprawia, że wytyczne te będą wymagały aktualizacji a przedstawione w dokumencie zalecenia dotyczące leczenia odnoszą się do aktualnej sytuacji w Polsce.

1. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. i wsp. Multidrug - resistant, extensively drug - resistant and pan drug – resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance Clin Microbiol Infect 2012;18:268-281. doi 10.1111/j.1469-0691.2011.0357.

2. EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ WYWOŁANYCH PRZEZ CPE

Oporność na karbapenemy u Enterobacterales jest jednym z głównych wyzwań, przed którymi stanęły instytucje opieki zdrowotnej na całym świecie w ciągu ostatnich dwóch dekad [1,2]. Od pierwszego opisu *Klebsiella pneumoniae* wytwarzającego karbapenemazę w Północnej Karolinie, USA, w 1996 roku szczepy CPE rozprzestrzeniły się w wielu miejscach na świecie [3,4].

Według danych ECDC szacowana częstość zakażeń wywoływanych przez oporne na karbapenemy szczepy *K. pneumoniae* zwiększyła się w Europie z 26 399 w 2016 r do 38 668 w 2020 r., co oznacza wzrost o 46%. Analogiczne dane dla *Escherichia coli* wyniosły 1015 w 2016 r i 1987 w 2020, co stanowi wzrost aż o 96%. Z kolei liczba zgonów w wyniku zakażeń CPE (dla *K. pneumoniae* i *E. coli* łącznie) w okresie w/w 4 lat zwiększyła się z 2849 do 4233, czyli niemal o 50% [5]. Dane Europejskiej Sieci Monitorowania Lekooporności EARS-Net (ang. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) monitorującej oporność na antybiotyki w zakażeniach łożyska krwi wskazują, że w Europie odsetki oporności na karbapenemy u *K. pneumoniae* były w 2021 bardzo zróżnicowane i w zależności od kraju wynosiły od 0 do 73,7% [6,7]. Dane zbierane przez Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD) w ramach sieci EARS-Net wskazują, że w Polsce w latach 2017-2021 zaobserwowano wzrost odsetka oporności na karbapenemy u *K. pneumoniae* izolowanych z posiewów krwi z 6,4% w 2017 r. do 19,5% w roku 2021. Było to głównie związane z rozprzestrzenianiem się szczepów z karbapenemazą NDM, ale również wzrostem liczby zakażeń wywoływanych przez szczepy z karbapenemazą KPC (dane KORLD, niepublikowane). W przypadku *E. coli* jak na razie oporność na karbapenemy jest w Polsce zjawiskiem rzadkim, na poziomie ok. 0,1% (dane EARS-Net) [7].

CPE charakteryzują się bardzo dużą łatwością rozprzestrzeniania się i przekazywania genów oporności, w związku z czym posiadają wysoki potencjał epidemiczny, co jest przyczyną występowania ognisk w szpitalach i ośrodkach opieki długoterminowej [8-12]. W placówkach medycznych CPE szerzą się na drodze bezpośrednich kontaktów, często za pośrednictwem rąk personelu lub sprzętu. Ważnym rezerwuarem tych drobnoustrojów są toalety i umywalki [13]. W 2021 roku w Polsce zanotowano 215 szpitalnych ognisk epidemicznych wywołanych przez szczepy *K. pneumoniae* wytwarzające karbapenemazy, w tym aż 159 (74%) ognisk o etiologii *K. pneumoniae* MBL (+) (dla porównania, w 2020 roku liczba ognisk *K. pneumoniae* MBL(+) wyniosła 75, a w 2014 r. – 7, co wskazuje na ogromną dynamikę tego trendu [14].

Zakażenia CPE obarczone są wysokim ryzykiem zgonu. Śmiertelność w ich przebiegu waha się od 30 do 70%, a w zakażeniach krwi może przekroczyć 50% [15]. Częstość zgonów jest ok. dwukrotnie wyższa niż w zakażeniach wywoływanych przez pałeczki Enterobacterales wrażliwe na karbapenemy, co wynika z dużego ryzyka nietrafienia z leczeniem empirycznym i bardzo ograniczonych opcji terapeutycznych [16]. Niektóre przeglądy piśmiennictwa podają nawet czterokrotny wzrost śmiertelności [17]. W jednej z najnowszych i największych metaanaliz opublikowanych w BMJ wskazano, że zwiększona śmiertelność dotyczyła znacząco częściej pacjentów neurochirurgicznych [18].

Do czynników ryzyka kolonizacji / zakażenia CPE należą [19-28]:

- hospitalizacja,
- ekspozycja na antybiotyki,
- pobyt w oddziale intensywnej terapii lub oparzeniowym,
- ciężka immunosupresja,
- chemioterapia,

- przeszczepienie komórek krwiotwórczych lub narządu,
- zabieg chirurgiczny,
- stosowanie procedur inwazyjnych (takich jak mechaniczna wentylacja, cewniki naczyniowe, cewniki moczowe),
- ciężka choroba podstawowa, w tym cukrzyca i niewydolność nerek wymagająca dializoterapii,
- uraz,
- niepełnosprawność wymagająca wsparcia w podstawowych czynnościach życiowych,
- pobyt w ośrodku opieki długoterminowej,
- wcześniejsze zakażenie / kolonizacja CPE,
- kontakt z osobą skolonizowaną / zakażoną CPE,
- pobyt w kraju o dużej częstotliwości występowania CPE.

Według ECDC największe ryzyko kolonizacji CPE stwarza: a) pobyt co najmniej 24-godzinny w placówce medycznej w okresie ostatnich 12 m-cy, b) dializoterapia lub chemioterapia w okresie ostatnich 12 m-cy, c) kolonizacja CPE w okresie ostatnich 12 m-cy, d) kontakt z osobą z potwierdzoną kolonizacją CPE [29]. W badaniu przeprowadzonym w 1800-łóżkowym szpitalu klinicznym w Wiedniu na przestrzeni 5 lat wykazano, że niezależnymi czynnikami ryzyka nabycia CPE były: przyjęcie do szpitala w ciągu ostatniego roku, pobyt w szpitalu > 20 dni, kontakt z opieką medyczną w kraju o wysokiej lub nieznannej częstotliwości występowania CPE w okresie 3 m-cy przed przyjęciem do szpitala oraz antybiotykoterapia > 10 dni [30]. Ekspozycja na antybiotyki, zwłaszcza o szerokim spektrum, w tym fluorochinolony, cefalosporyny 3 i 4 generacji, piperacylinę-tazobaktam oraz karbapenemy została zidentyfikowana jako czynnik ryzyka CPE w wielu niezależnych badaniach [31-36]. W jednym z badań zaobserwowano, że niemal 90% pacjentów, u których wykryto KPC, przyjmowało cefalosporyny w okresie 3 poprzedzających miesięcy [37]. Natomiast wśród pacjentów z obecnością pałeczek Enterobacterales o różnych mechanizmach oporności na karbapenemy, znaczny odsetek (26-51%) otrzymywał wcześniej antybiotyki właśnie z tej grupy [38].

Kolonizacja szczepem CPE wiąże się z wysokim, sięgającym 70% ryzykiem rozwoju zakażenia o tej etiologii, zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych i poddawanych antybiotykoterapii [33, 35]. Kolonizacja może utrzymywać się od kilku miesięcy nawet do kilku lat, szczególnie u pacjentów z w/w czynnikami ryzyka i narażonych na częste pobytu w szpitalach i/lub antybiotykoterapii [39]. U pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych kolonizacja drobnoustrojami wieloopornymi (w tym CPE) jest nie tylko istotnym czynnikiem ryzyka bakteriemii / sepsy o tej etiologii, ale także rozwoju jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [40]. Z tego powodu u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, w tym przed planowanym przeszczepieniem szpiku /narządu podejmuje się próby eradykacji tych drobnoustrojów poprzez przeszczepienie mikrobioty jelitowej (FMT) od zdrowych dawców pozbawionych drobnoustrojów wieloopornych [41]. W opublikowanym w 2019 r. przeglądzie piśmiennictwa dotyczącym dekolonizacji przy zastosowaniu FMT wzięto pod uwagę dostępne badania, z których tylko 1 było badaniem z randomizacją (siedem niekontrolowanych badań klinicznych, dwa retrospektywne badania kohortowe, dwie serie przypadków, dziewięć opisów przypadków). Trzy badania oceniały skuteczność FMT w zapobieganiu zakażeniom MDR; 16 oceniało wpływ na kolonizację MDRO; dwa oceniały obie te cechy. Do ostatecznej analizy włączono dane od 151 pacjentów. W badaniach z niskim lub umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego, odsetek eradykacji wynosił od 37,5% do 87,5%. Skuteczność była podobna w badaniach dotyczących zakażenia lub kolonizacji i nie różniła się w zależności od długości obserwacji. Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z FMT. Siedmiu pacjentów zmarło z innych przyczyn [42]. Należy jednak podkreślić, że nie dysponujemy na ten moment wystarczająco dużą liczbą poprawnych metodologicznie badań, na podstawie których można byłoby stworzyć silne zalecenia dotyczące FMT w eradykacji CPE. Podobnie brakuje nadal wystarczających danych do uznania dekolonizacji przewodu pokarmowego antybiotykami (z ang.: Selective Decontamination of the Digestive Tract, SDD) jako skutecznej metody zmniejszenia śmiertelności u hospitalizowanych pacjentów skolonizowanych CPE. W 2022 roku w JAMA opublikowano

wyniki badania z randomizacją oceniającego skuteczność SDD w zmniejszeniu śmiertelności pacjentów hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii. Wśród krytycznie chorych pacjentów SDD, w porównaniu ze standardową opieką bez SDD, nie zmniejszyło istotnie śmiertelności wewnątrzszpitalnej [43].

Piśmiennictwo

1. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva: World Health Organization; 2017
2. Shio-Shin J., Harnod D., Hsueh P.R. Global Threat of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 823684
3. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, I wsp. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(4):1151-1161.
4. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017;8(4):460-469.)
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. Stockholm: ECDC; 2022
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net)) – Annual Epidemiological Report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022 www.ecdc.europa.eu
7. ECDC Surveillance Atlas of Infectious Diseases www.ecdc.europa.eu
8. Schwaber M.J., Lev B., Israeli A. i wsp. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis* 2011;52:848-55
9. Borgia S., Lastovetska O., Richardson D. i wsp. Outbreak of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae containing blaNDM-1, Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2012;55:109-17
10. Jin Y, Shao C., Li J. i wsp. Outbreak of multidrug resistant NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* from a neonatal unit in Shandong Province, China. *PLoS One* 2015;10:e0119571
11. Silva K.E., Cayo R., Carvalhaes C.G. i wsp. Coproduction of KPC-2 and IMP-10 in carbapenem-resistant *Serratia marcescens* isolates from an outbreak in a Brazilian teaching hospital. *J Clin Microbiol* 2015;53:2324-8
12. Forde C., Stierman B., Ramon-Pardo P. i wsp. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Barbados: driving change in practice at the national level. *PLoS One* 2017;12:e0176779
13. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP). Healthcare-Associated Infections (HAIs). <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-clinicians.html>
14. Stan Sanitarny Kraju w 2021 roku. Główny Inspektorat Sanitarny 2022
15. Rapid risk assessment: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control – second update; 2019 (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-rev-2.pdf>)
16. Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 2014;20: 1170-5
17. Soontaros S., Leelakanok N. Association between carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and death: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2019; 47: 1200-1212

18. Zhou R., Fang X., Zhang J. i wsp. Impact of carbapenem resistance on mortality in patients infected with Enterobacteriaceae: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021; 11: e054971.
19. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res* 2017;7:32–9
20. Poole K., George R., Decraene V. i wsp. Active case finding for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a teaching hospital: prevalence and risk factors for colonization. *J Hosp Infect* 2016;94:125–9
21. Zarkotou O., Pournaras S., Voulgari E. i wsp. Risk factors and outcomes associated with acquisition of colistin resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a matched case-control study. *J Clin Microbiol* 2010;48:2271–4
22. Hussein K., Sprecher H., Mashiach T. i wsp. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:666–71
23. Falagas M.E., Rafailidis P.I., Kofteridis D. i wsp. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1124–1130
24. Kwak Y.G., Choi S.H., Choo E.J. i wsp. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. *Microb Drug Resist* 2005;11:165–9
25. Jeon M.H., Choi S.H., Kwak Y.G. i wsp. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:402–6
26. De Jager P., Chirwa T., Naidoo S. i wsp. Nosocomial outbreak of New Delhi Metallo- β -Lactamase-1-producing gram-negative bacteria in South Africa: a case-control study. *PLoS One* 2015;10:e0123337
27. Guh A.Y., Bulens S.N., Mu Y. i wsp. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012–2013. *JAMA* 2015;314:1479–87
28. Bhargava A., Hayakawa K., Silverman E. i wsp. Risk factors for colonization due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients exposed to long-term acute care and acute care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:398–405
29. Magiorakos A.P., Burns K., Rodríguez Baño J. i wsp. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control* 2017;6:113
30. Lusignani L.S., Prestler E., Zatorska B. i wsp. Infection control and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. A 5 year (2011–2016) case-control study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:18
31. Herbert S., Halvorsen D.S., Leong T. i wsp. Large outbreak of infection and colonization with gram-negative pathogens carrying the metallo- β -lactamase gene blaIMP-4 at a 320-bed tertiary hospital in Australia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:98
32. Schwaber M.J., Klarfeld-Lidji S., Navon-Venezia S. i wsp. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1028
33. McLaughlin M., Advincula M.R., Malczynski M. i wsp. Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5131–3
34. Tacconelli E., Cataldo M.A., Dancer S.J. i wsp. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1–55
35. Lin M.Y., Lyles-Banks R.D., Lolans K. i wsp. The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2013;57:1246–52
36. Yang P., Chen Y., Jiang S. i wsp. Association between antibiotic consumption and the rate of carbapenem-resistant gram-negative bacteria from China based on 153 tertiary hospitals data in 2014. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:137

-
37. Marchaim D., Chopra T., Bhargava A. i wsp. Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:817
 38. Marimuthu K., Ng O.T., Cherng B.P.Z i wsp. Antecedent Carbapenem Exposure as a Risk Factor for Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e00845-19
 39. Vink J.P., Otter J.A., Edgeworth J.D. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae - once positive always positive? *Curr Opin Gastroenterol* 2020;36:9-16
 40. Peric Z., Vranjes V.R., Durakovic N. i wsp. Gut Colonization by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Is an Independent Risk Factor for Development of Intestinal Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1221-1222
 41. Yoon Y.K., Suh J.W., Kang E.J., Kim J.Y. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for decolonization of intestinal multidrug-resistant microorganism carriage: beyond *Clostridioides difficile* infection. *Ann Med* 2019;51:379-389
 42. Saha S, Tariq R, Tosh PK, Pardi DS, Khanna S. Faecal microbiota transplantation for eradicating carriage of multidrug-resistant organisms: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:958-963.
 43. Myburgh, J. A., Seppelt, I. M., Goodman, I i wsp. Effect of Selective Decontamination of the Digestive Tract on Hospital Mortality in Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;328:1911–1921
-

3. EPIDEMIOLOGIA KARBAPENEMAZ WYTWARZANYCH PRZEZ PAŁECZKI ENTEROBACTERALES

Z wielu przyczyn oporność na karbapenemy pałeczek *Enterobacterales* jest jednym z najważniejszych zagrożeń dla zdrowia publicznego w obszarze epidemiologii oporności drobnoustrojów na antybiotyki [1,2]. Na przełomie lat 1990/2000., czyli w okresie szybkiego wzrostu oporności pałeczek jelitowych na cefalosporyny III i IV generacji (gł. dzięki wytwarzaniu β -laktamaz ESBL), karbapenemy, nowe wówczas β -laktamy o najrozleglejszej aktywności i bardzo dobrych parametrach działania, stały się lekami „ostatniej szansy” w terapii zakażeń szpitalnych wywołanych przez patogeny Gram-ujemne. U *Enterobacterales* oporność na karbapenemy dotyczy też zawsze innych β -laktamów, często ich większości, a niekiedy wręcz wszystkich „klasycznych” antybiotyków z tej grupy. Ponadto, szczepy takie nieodmiennie okazują się wielooporne dzięki akumulacji mechanizmów oporności na inne rodzaje leków przeciwbakteryjnych. Coraz częstsze dziś karbapenemazy, czyli β -laktamazy rozkładające karbapenemy, kodowane są przez geny obecne w ruchomych elementach genetycznych, co znakomicie zwiększa potencjał ich rozprzestrzeniania się w populacjach drobnoustrojów. Wreszcie, niezwykle istotne są cechy samych pałeczek *Enterobacterales*, od powszechności ich występowania, jako elementu normalnej flory jelitowej człowieka po dużą zmienność i łatwość wymiany materiału genetycznego, a także ich znaczenie kliniczne i epidemiologiczne, jako kluczowych i łatwo ulegających transmisji czynników etiologicznych zakażeń.

Oporność na karbapenemy u *Enterobacterales* pojawia się w wyniku wysokiej ekspresji ESBL lub cefalosporynazy AmpC, enzymów bardzo słabo hydrolizujących karbapenemy, przy jednocześnie silnym obniżeniu przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii dla tych leków [3]. Przez pewien czas był to podstawowy mechanizm tej oporności, przy czym jej poziom z reguły nie jest wysoki, a cecha nie przenosi się między komórkami drobnoustrojów, nie stanowiąc poważnego zagrożenia epidemiologicznego. Pojawia się ono natomiast, gdy źródłem oporności jest wytwarzanie karbapenemazy, choć warto zauważyć, że sama ekspresja pojedynczego genu takiego enzymu w komórce bakterii, nie musi jeszcze wywołać istotnej klinicznie oporności. Wysoki stopień oporności pojawia się wraz z podwyższeniem produkcji karbapenemazy, przy nagromadzeniu różnych β -laktamaz, a także w obecności mechanizmów zmniejszających stężenie antybiotyków w komórce, zwłaszcza wspomnianej „impregnacji” błony zewnętrznej wskutek defektów kanałów porynowych. O ile karbapenemazo-dodatnie szczepy *Enterobacterales* (ang. carbapenemase-producing *Enterobacterales*, CPE) zachowujące wrażliwość na karbapenemy były stosunkowo częste w I dekadzie lat 2000., to dzisiaj normą są raczej drobnoustroje o ewidentnej oporności.

Karbapenemazy są niezwykle różnorodne pod wieloma względami [1,2,4]. W sensie ewolucyjno-strukturalnym i, co za tym idzie, biochemicznym, ich absolutna większość dzieli się na trzy zasadniczo odmienne grupy, czyli enzymy zaliczane do strukturalnych klas A, B i D β -laktamaz. W każdej z nich obserwuje się wydzielone ewolucyjnie typy (rodziny) karbapenemaz. Należy tu podkreślić specyficzną pozycję całej klasy B, która fundamentalnie różni się od wszystkich pozostałych β -laktamaz, obejmując enzymy wymagające jonów cynku, Zn^{2+} , jako kofaktorów, czyli tzw. metalo- β -laktamazy (MBL) [5,6]. Zdolność do hydrolizy karbapenemów jest naturalną cechą MBL, przez co uważa się je za najbardziej wyspecjalizowane karbapenemazy. Z kolei w klasach A i D, aktywność tę przejawiają jedynie niektóre rodziny β -laktamaz, a niekiedy tylko ich szczególne warianty dzięki określonym mutacjom [1,2]. Pod względem „statusu genetycznego” znane są karbapenemazy naturalne dla danego gatunku oraz karbapenemazy nabyte, których geny krążą wraz z ruchomymi elementami genetycznymi w populacjach drobnoustrojów różnych gatunków i występują w nich z większą lub mniejszą częstością. Jak wspomniano wyżej, to te ostatnie, szerząc się wśród patogenów przystosowanych do środowiska szpitalnego, są dzisiaj źródłem wielkich problemów kliniczno-epidemiolo-

gicznych [1,2,4]. Warto podkreślić, że w rzędzie *Enterobacterales* nieznane są gatunki posiadające naturalne karbapenemazy, a dla większości nabytych karbapenemaz nie ustalono dotąd ich naturalnego pochodzenia.

3.1. Karbapenemazy klasy A; KPC

Klasa A jest największą pod względem liczby typów i wariantów kategorią β -laktamaz i karbapenemazy stanowią w niej zdecydowaną mniejszość [1,2,7-9]. Spośród około 10. znanych rodzin karbapenemaz klasy A, większość występuje wyłącznie, głównie lub częściowo u *Enterobacterales* jako β -laktamazy nabyte (NMC-A/IMI, SME, KPC, SFC, BKC, FRI, GES). W przewodzie są to enzymy o, jak się wydaje, naturalnej zdolności do hydrolizy karbapenemów, jedynie w rodzinie GES, zasadniczo o charakterze ESBL, niektóre warianty nabyły tę aktywność wskutek specyficznych mutacji (np. GES-2,-4,-5) [9]. W przypadku poszczególnych rodzin podstawową lokalizacją ich genów jest chromosom (NMC-A/IMI, SME, SFC) lub plazmidy (KPC, BKC, FRI, GES), a bezpośrednio – różne elementy genetyczne (transpozony proste lub złożone, integrony, fagopodobne wyspy genomowe), choć niekiedy kontekst ten nie jest oczywisty [9].

Wśród karbapenemaz klasy A zdecydowanie największe znaczenie kliniczne i epidemiologiczne posiadają enzymy typu KPC, będące jednym z trzech najpowszechniejszych rodzajów karbapenemaz *Enterobacterales* w ogóle [1,2,10]. Pierwszy szczep wytwarzający β -laktamazę KPC (KPC-2) został wyizolowany w USA w 1996 r. [11]. Nazwę „KPC” zaczerpnięto od gatunku *Klebsiella pneumoniae* (ang. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) i choć już wkrótce enzymy te identyfikowano u innych *Enterobacterales*, a z czasem innych bakterii Gram-ujemnych, to zasadniczo *K. pneumoniae* pozostaje ich dominującym producentem [1,2,10]. W późniejszym okresie stwierdzono pewne pokrewieństwo KPC do naturalnych β -laktamaz rodzaju *Chromobacterium* [12,13], niemniej, ich bezpośrednie pochodzenie nie jest znane. Zróżnicowanie sekwencji KPC było niewielkie przez ok. dwie dekady od pierwszej identyfikacji, ale w ciągu ostatnich 5-7 lat liczba wariantów tych enzymów szybko wzrosła do ponad 120 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene/>]. W skali globalnej najczęściej obserwowanymi wariantami pozostają dwa najstarsze, KPC-2 i-3 [1,2,10].

Aktywność β -laktamaz KPC obejmuje praktycznie wszystkie klasyczne rodzaje β -laktamów, czyli penicyliny, cefalosporyny I-IV generacji, monobaktamy i karbapenemy [1, 2, 10]. Jedynymi wśród nich słabymi substratami są cefoksytyna i ceftazydym, co jednak nie przekłada się na wrażliwość szczepów KPC⁺ na te leki, a ponadto znane są mutacje podwyższające aktywność względem ceftazydymu (jedna z nich obecna jest w powszechnym wariantie KPC-3) [14]. Wprowadzana obecnie do leczenia nowa cefalosporyna, cefiderokol, wykazuje bardzo dobrą aktywność *in vitro* wobec szczepów KPC⁺, przy czym doświadczenie kliniczne w jej stosowaniu jest jeszcze niewielkie [15,16]. Podobnie do innych β -laktamaz klasy A, KPC są wydajnie hamowane przez inhibitory β -laktamowe, czyli klawulanian, sulbaktam i tazobaktam, niemniej, szczepy KPC⁺ są odporne na połączenia penicylin z tymi związkami [1, 2, 10]. Wprowadzone w ostatnich latach nowe, nie- β -laktamowe inhibitory β -laktamaz silnie hamują KPC i zawierające je połączenia: ceftazydym-awibaktam, imipenem-relebaktam i meropenem-waborbaktam dobrze sprawdzają się w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczepy KPC⁺ [17]. Największe doświadczenie dotyczy pierwszego z tych leków, wprowadzonego do terapii w 2015 r., przy czym od tego czasu odnotowuje się regularnie szczepy odporne. Oporność na ceftazydym-awibaktam ma różne podłoże [18,19], a jednym z mechanizmów są nowe mutacje w genach kodujących KPC (*bla*_{KPC}) [20]. Mutacje te podnoszą aktywność KPC względem ceftazydymu, ale co interesujące, część z nich powoduje też jednoczesny, silny spadek zdolności zmutowanego enzymu do hydrolizy karbapenemów, przez co przekształca się on z karbapenemazy w ESBL. W ciągu zaledwie pięciu lat liczba znanych wariantów KPC tego rodzaju przekroczyła 30 i stanowią one obecnie znaczącą frakcję w obrębie rodziny.

Jak zaznaczono wyżej, sama ekspresja genu karbapenemazy nie musi warunkować wysokiego poziomu oporności na karbapenemy i gwarantować klasyfikację szczepu do kategorii opornych na te leki. Dotyczy to również KPC i już we wczesnym okresie szerzenia się szczepów KPC⁺ stwierdzono, że charakteryzujące je wartości MIC karbapenemów mogą wahać się w szerokim zakresie stężeń, od 0,5 do ponad 64 mg/l [3]. Nierzadkie obserwacje szczepów o niskich wartościach MIC w tamtym czasie stymulowały do opracowywania skutecznych algorytmów i metod wykrywania KPC, ponieważ było jasne, że takie drobnoustroje mogą ewoluować w stronę podwyższenia oporności i nie można dopuścić do ich niekontrolowanego rozprzestrzenienia [3,21]. Ponadto, często też donoszono o izolacji szczepów KPC⁺ z tzw. heteroopornością, ujawniającą się wzrostem licznych kolonii rozsianych w strefach zahamowania wzrostu wokół krążków lub pasków gradientowych z karbapenemami przy oznaczaniu wrażliwości metodami dyfuzji antybiotyku w agarze. Wykazano, że są one wynikiem różnych zmian genetycznych w części populacji komórek, efektywnie podnoszących stopień oporności [22]. Mogą to być duplikacje genów *bla*_{KPC} lub modyfikacje zwiększające ich ekspresję (omówione niżej), a także wspomniane już defekty w strukturze lub ekspresji kanałów porynowych, warunkujące obniżenie przepuszczalności komórek dla karbapenemów [23-26]. Ponadto, szczepy KPC⁺ niemal zawsze wytwarzają jedną lub kilka innych β-laktamaz, w tym często ESBL, przez co ich oporność na β-laktamy jest wypadkową aktywności i poziomu produkcji wszystkich tych enzymów.

Geny *bla*_{KPC} zlokalizowane są w specyficznych elementach Tn4401, należących do rodziny transpozonów prostych Tn3. Charakteryzują się one polimorfizmem struktury, w tym wskutek delecji fragmentów w pobliżu genów *bla*_{KPC'}, które mogą zmieniać ich promotory i poziom ekspresji [24,25,27,28]. Elementy typu Tn4401 to aktywne transpozony, które duplikują się ze stosunkowo wysoką częstością w obrębie lub pomiędzy nośnikowymi cząsteczkami DNA (plazmidy, chromosom) [29], co może prowadzić do zwiększania liczby kopii genów *bla*_{KPC} w komórce i przenoszenia ich na coraz to nowe, w tym wysoce transmisyjne plazmidy. Identyfikowane są również różnorodne struktury z genami *bla*_{KPC'} opisywane jako elementy „nie-Tn4401”, niemniej, przynajmniej często zawierają one fragmenty Tn4401, otoczone innymi elementami ruchomymi lub ich pozostałościami (struktury „wtórne”) [30,31]. Podstawową lokalizacją Tn4401 z genami *bla*_{KPC} są plazmidy, wśród których główną rolę odgrywają specyficzne cząsteczki o dwóch replikonach IncFII_K+IncFIB_K [32,33], określane jako typ pKpQIL, od nazwy pierwszego egzemplarza, którego pełną sekwencję poznano w 2010 r. w Izraelu [34]. Niemniej, znane są też inne plazmidy kodujące KPC z grup IncR, IncX3, IncN i in. [24,26,30,35,36]. Zdolność plazmidów z genami *bla*_{KPC} do transmisji między komórkami bakterii jest zróżnicowana, od znikomej [37-39] do wysokiej, a ich łatwe rozprzestrzenianie się może być kluczowym czynnikiem epidemii drobnoustrojów KPC⁺, jak to miało miejsce np. w Wielkiej Brytanii [40] i amerykańskim szpitalu [41]. Podobnie różnorodna jest zawartość różnych genów lekooporności w plazmidach z genami *bla*_{KPC} i niektóre z nich mogą warunkować wręcz wielooporność [24,26,30,35,36]. Warto jednak nadmienić, że podstawowe warianty pKpQIL mają niski potencjał transmisji i zapewniają oporność jedynie na β-laktamy [32,34,39].

Pomimo wspomnianych możliwości rozprzestrzeniania się genów *bla*_{KPC} w populacjach bakterii, dominującym sposobem szerzenia się KPC w skali globalnej jest ekspansja klonalna, tzn. transmisja drobnoustrojów posiadających geny *bla*_{KPC} w swoich komórkach. Przez wiele lat olbrzymią rolę odgrywały w tym szczepy *K. pneumoniae* określonego klonu, ST258, z czasem „rozrośniętego” do grupy klonalnej CG258, skupiającej także zespół blisko spokrewnionych genotypów (np. ST512, ST437) [42,43]. Klony CG258 odpowiedzialne były za ogólnokrajowe epidemie, przekształcające się w stan endemii o wysokiej częstości występowania drobnoustrojów KPC⁺ w USA, Izraelu, Grecji, Włoszech, Kolumbii, Brazylii i innych krajach [10,42], natomiast w Chinach dominowały szczepy pokrewnego klonu *K. pneumoniae* ST11 [44,45], znacznie jednak słabiej korelującego z KPC. Już na wczesnym etapie ekspansji, gdy obserwowano ją głównie w USA i Izraelu (połowa I dekady lat 2000.), ST258 nazwano klonem „hiperepidemicznym” i stwierdzono jego ścisły związek z plazmidami typu pKpQIL, zawierającymi transpozony Tn4401

[35,46]. W przypadku szczepów ST258 dostrzegano często omówiony wyżej fenotyp heterooporności na karbapenemy oraz ich ewolucję w stronę niezwykle wówczas „zaawansowanych” profili lekooporności, obejmujących wrażliwość jedynie na niektóre aminoglikozydy (zwłaszcza amikacynę), tigeocyklinę i kolistynę, a coraz częściej utratę nawet tych opcji terapeutycznych [42,47]. W ciągu ostatnich 10. lat w różnych krajach, np. Francji, Włoszech i Polsce, odnotowuje się znaczące zmiany w populacjach *K. pneumoniae* KPC⁺, polegające na zastępowaniu klonów CG258 przez inne, np. ST147 i ST307 [48-51]. Są to tzw. „wschodzące” (ang. emerging) klony o wybitnej ekspansywności, które w odróżnieniu od CG258, a podobnie do ST11, nie są ściśle związane z KPC, natomiast często obserwuje się też ich warianty wytwarzające ESBL lub inne karbapenemazy.

3.2. KPC w Polsce

W Polsce monitorowaniem szczepów CPE zajmuje się Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD) w Zakładzie Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej Narodowego Instytutu Leków w Warszawie we współpracy z Zakładem Mikrobiologii Molekularnej. Pierwszy przypadek KPC potwierdzono w maju 2008 r. i był to pacjent w jednym ze szpitali warszawskich bez historii podróży, z zakażeniem dróg moczowych wywołanym przez *K. pneumoniae* ST258 KPC-2 [52]. Wkrótce potem, w okresie 2008-2009, doszło do szybkiego rozprzestrzenienia tych drobnoustrojów w Warszawie i woj. mazowieckim [39], natomiast od 2010 r. odnotowywano pojawianie się kolejnych, nowych ognisk regionalnych w woj. świętokrzyskim, lubelskim, podlaskim i śląskim, którym towarzyszyły też pojedyncze przypadki w innych regionach [53]. W latach 2010 i 2012 zarejestrowano największe, liczące ponad 150, liczby przypadków zakażeń lub kolonizacji drobnoustrojami KPC⁺, po czym w okresie 2013-2016 zaobserwowano ich spadek i stabilizację na poziomie ok. 100 przypadków rocznie. W zdecydowanej większości wystąpiły one w wymienionych wyżej województwach, z wyjątkiem świętokrzyskiego, gdzie ognisko zostało wygaszone do 2014 r. Szczegółowe badania epidemiologiczne reprezentatywnych grup szczepów z lat 2008-2014 wykazały wśród nich silną dominację gatunku *K. pneumoniae* (>98%), który z kolei w podobnym stopniu zdominowany był przez klony CG258. Użycie wysoko rozdzielczej analizy molekularnej pozwoliło wykazać, że wszystkie ogniska regionalne zostały spowodowane przez blisko spokrewnione, ale jednak wyraźnie odmienne genotypy klonów *K. pneumoniae* ST258 lub ST512, wytwarzające enzymy KPC-2 lub KPC-3, których geny znajdowały się na dwóch różnych wariantach Tn4401 w obrębie plazmidów IncFII_κ+IncFIB_κ (pKpQIL), IncI2, IncX3 i in. [53]. Wykazano, że w woj. podlaskim wystąpiły dwa odrębne ogniska, oraz że jedynie między województwami lubelskim i świętokrzyskim mogło dojść do transmisji drobnoustroju. Dane te uwiaryściły niejednorodność pochodzenia serii epidemii regionalnych KPC w Polsce w latach 2008-2014, będących efektem niezależnych zdarzeń wprowadzenia do kraju szczepów *K. pneumoniae* należących do „hiperepidemicznej” grupy klonalnej CG258. W niewielu sytuacjach, w tym przypadkach sporadycznych, udało się potwierdzić pochodzenie geograficzne szczepów KPC⁺ (USA, Grecja, Włochy).

Ponowny, istotny wzrost występowania drobnoustrojów KPC⁺ w Polsce obserwuje się od 2017 r., kiedy to KORLD potwierdził 148, a w latach 2018-2019 odpowiednio 291 i 247 przypadków, co wyraźnie przekroczyło liczby odnotowane kiedykolwiek poprzednio. Szczepy KPC⁺ pochodziły głównie z województw, w których wystąpiły wczesne epidemie: śląskiego, lubelskiego, podlaskiego i mazowieckiego, ale też regionalne ognisko pojawiło się w Małopolskim. Wstępne badania molekularne zasugerowały, że były to nowe epidemie, w zdecydowanej większości wywołane przez inne niż CG258 klony *K. pneumoniae*, w tym ST11 [54], ST101, ST147 i ST307 i często o charakterze mieszanym, tzn. polegające na równoległym szerzeniu się różnych klonów w danym regionie (A. Baraniak, M. Gniadkowski; dane niepublikowane). Zastępowanie klonalne w populacjach *K. pneumoniae* KPC⁺ (i jednocześnie wzrost obecności innych gatunków *Enterobacterales*) postępowało stopniowo od 2015 r. i w 2018 było już mocno zaawansowane; istnieje możliwość, że wspomniany wyżej wzrost liczby przypadków KPC w Polsce od 2017 r. wynikał z wysokiej ekspansywności nowych klonów, znanej z innych krajów. Jednocześnie dał się zaobserwować zna-

czący wzrost obecności innych gatunków wśród drobnoustrojów KPC⁺ (*Escherichia coli*, kompleks *Enterobacter cloacae*, grupa *Citrobacter freundii* i in.), co spowodowało ogólny spadek udziału *K. pneumoniae* do ok. 87% w latach 2017-2018. W 2020 r. KORLD potwierdził 251 przypadków KPC, co mogłoby sugerować nowy okres stabilizacji (choć na znacznie wyższym poziomie niż w latach 2013-2016), ale należy zaznaczyć, że był to I rok pandemii wirusa SARS-CoV2, która w gwałtowny i głęboki sposób wpłynęła na funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia. Wśród wielu problemów doszło również do zaburzeń w zarządzaniu zakażeniami bakteryjnymi w szpitalach, w tym ich diagnostyce i kontroli, a także w kontaktach laboratoriów mikrobiologicznych z KORLD, który otrzymał o ok. 35% mniej materiałów niż w 2019 r. To oznacza, że dane z monitorowania CPE za rok 2020 powinno się traktować jako znacząco zaniżone w stosunku do faktycznej sytuacji epidemiologicznej. Należy podkreślić, że wybuch i przebieg pierwszych faz pandemii COVID-19 wywołał na świecie wielki niepokój o jej możliwy, wieloczynnikowy, negatywny wpływ na „pandemię lekooporności” patogenów bakteryjnych, zwłaszcza w zakażeniach szpitalnych [55-57]. Obawy te znalazły potwierdzenie w często jeszcze fragmentarycznych danych z różnych krajów, w tym USA, gdzie opublikowany w 2022 r. specjalny raport CDC wykazał, że już w 2020 r. częstość występowania zakażeń szpitalnych wywołanych przez różne rodzaje lekoopornych drobnoustrojów wzrosła o co najmniej 15%, w tym aż o 78% w przypadku opornych na karbapenemy szczepów *Acinetobacter* spp. i 35% *Enterobacterales* [www.cdc.gov/drugresistance/pdf/covid19-impact-report-508.pdf].

W Polsce ten wpływ widać jest dopiero w danych KORLD za 2021 r., które wykazały ok. 100% wzrost liczby potwierdzonych przypadków wszystkich rodzajów CPE łącznie w porównaniu z 2019 r. (odpowiednio 4172 i 2064 przypadki). Poważny udział (18%) w tym miały przypadki KPC, których odnotowano aż 741, co oznaczało ok. 200% wzrost, najszybszy wśród CPE. Regionem najbardziej „dotkniętym” problemem było woj. śląskie, które jeszcze przed pandemią SARS-CoV2 odnotowywało najwięcej przypadków KPC w kraju i gdzie w 2021 r. doszło do niemal ich potrojenia w porównaniu z 2019 r. (odpowiednio 342 i 125). Na Śląsk przypadło ~46% wszystkich przypadków KPC w kraju w 2021 r., a ponadto region ten okazał się też jedynym obszarem, gdzie drobnoustroje KPC⁺ dominowały wśród potwierdzonych przez KORLD szczepów CPE (67%). Kolejnymi województwami, gdzie zarejestrowano wyraźne wzrosty i ponad 50 przypadków były lubelskie (n=105), małopolskie (n=75), mazowieckie (n=71) i pomorskie (n=56), w którym wcześniej KPC odnotowywano wyłącznie incydentalnie. Dane te wyraźnie wskazują, że pandemia COVID-19 nadała nową dynamikę tendencji wzrostowej występowania szczepów KPC⁺ w Polsce, zaobserwowanej już w 2017 r. Pogłębiła problem w większości województw, w których szerzyły się one wcześniej, ale też w jej trakcie prawdopodobne ogniska KPC pojawiły się w regionach, gdzie drobnoustroje te nigdy wcześniej nie stanowiły większego zagrożenia epidemiologicznego.

3.3. Karbapenemazy klasy B – MBL; IMP, VIM i NDM

Jak już wyżej wspomniano, klasa B β -laktamaz (MBL) stanowi najbardziej odrębną linię ewolucyjno-strukturalną tych enzymów, a w jej specyfice funkcjonalnej najbardziej wyróżniają się zależność od jonów cynku i naturalna zdolność do hydrolizy karbapenemów [5, 6]. Należy jednak zaznaczyć, że spektrum substratowe zdecydowanej większości MBL jest w istocie bardzo obszerne i obejmuje też penicyliny i cefalosporyny I-IV generacji, a jedyną grupą klasycznych β -laktamów, które z definicji nie ulegają hydrolizie są monobaktamy, czyli aztreonam. MBL nie są w żadnym stopniu hamowane przez inhibitory β -laktamowe (klawulanian, sulbaktam i tazobaktam). Spośród wprowadzonych ostatnio, nowych cefalosporyn V generacji, jedynie cefiderokol wykazuje aktywność *in vitro* w stosunku do szczepów MBL⁺, niemniej, doświadczenie płynące z zastosowań klinicznych tego leku jest jeszcze niewielkie [15,16], a wśród szczepów opornych na nowy antybiotyk stosunkowo często pojawiają się producenci ważnego rodzaju MBL, NDM [58-60]. Świeżo zarejestrowane leki zawierające nowe inhibitory β -laktamaz: ceftazydym-awibaktam, imipenem-relebaktam i meropenem-waborbaktam, nie wykazują aktywności wobec drobnoustrojów MBL⁺, natomiast pewne nadzieje wiąże się ze znajdującymi się w zaawansowanych fazach badań klinicznych połączeniami z kolejnymi

diazabicyklooktanami (zidebaktam i nakubaktam; aktywność niewynikająca z inhibicji MBL) lub cyklicznymi kwasami boronowymi (taniborbaktam; inhibicja MBL) [17,61]. Ponadto, badane są też innego rodzaju substancje, które wykazują zdolność do hamowania metalo- β -laktamaz [62].

Lista drobnoustrojów, u których znaleziono naturalne MBL stale się wydłuża i obejmuje ona m.in. *Bacillus cereus* oraz, częściej, bakterie Gram-ujemne, np. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Elisabethkingia meningoseptica*, czy gatunki z rodzajów *Chryseobacterium*, *Myroides* i *Aeromonas* [6]. Są to głównie drobnoustroje środowiskowe o żadnym lub niewielkim znaczeniu klinicznym, choć pałeczka *S. maltophilia* stała się w ostatnich latach istotnym patogenem pacjentów z obniżoną odpornością [63]. Nieporównanie więcej problemów nastroczają wytwarzające nabyte MBL szczepy typowych patogenów zakażeń szpitalnych, głównie pałeczek *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* i, w znacznie mniejszym stopniu, *Acinetobacter* spp. [1,2,4,6]. Wśród ok. 20 poznanych do dzisiaj rodzin nabytych MBL, zdecydowanie najważniejsze pod względem klinicznym i epidemiologicznym u *Enterobacterales* są enzymy NDM [64,65]. Kolejne dwa z trzech „globalnych” typów metalo- β -laktamaz, IMP i VIM, występują regularnie u pałeczek jelitowych, niemniej, ich istotniejszym producentem w środowiskach szpitalnych jest *P. aeruginosa* [5,6]. Ponadto, w szczepach *Enterobacterales* zaobserwowano dotąd przedstawicieli 10 innych rodzin nabytych MBL, przy czym są to enzymy występujące głównie u gatunków niefermentujących (SPM, SIM, AIM, TMB), podobnie w obu rodzajach mikroorganizmów (GIM), lub jak dotąd wyłącznie u pałeczek jelitowych (KHM, SMB, LMB, GMB, SFH) [9]. Spośród nich większego znaczenia nabrały jedynie metalo- β -laktamazy SPM (u *P. aeruginosa* w Brazylii) i SIM (u *Acinetobacter* spp. i *P. aeruginosa* w Korei i Chinach); drobnoustroje GIM⁺ powtarzalnie, choć z niewielką częstością, izolowane są w Niemczech.

Pierwsze *Enterobacterales* MBL⁺ identyfikowano od 1993 r. w Japonii i innych krajach Dalekiego Wschodu, i były to szczepy z enzymami IMP [5,6]. W Europie z kolei obserwuje się je od izolacji szczepu *E. coli* z VIM-1 w Grecji w 2001 r. [66]. W obu sytuacjach pałeczki jelitowe MBL⁺ pojawiły się kilka lat po pierwszych raportach na temat szczepów *P. aeruginosa* z tymi samymi wariantami metalo- β -laktamaz. Z kolei pierwszymi drobnoustrojami NDM⁺ były izolaty *K. pneumoniae* i *E. coli* z 2008 r. od pacjenta w Szwecji, który wrócił po hospitalizacji w Indiach [67]. Wkrótce potem nastąpiły kolejne identyfikacje takich szczepów z Indii, Pakistanu i Bangladeszu, oraz Wielkiej Brytanii, głównie od pacjentów powracających lub przybywających z Subkontynentu Indyjskiego [68]. Wzory oporności na β -laktamy szczepów IMP⁺, VIM⁺ i NDM⁺ w pełni odpowiadają aktywności MBL, przy czym wrażliwość na aztreonam pojawia się wśród nich stosunkowo rzadko z powodu częstej, dodatkowej obecności β -laktamaz typu ESBL lub AmpC [1, 2, 4, 6]. Oznacza to, że szczepy MBL⁺ z reguły wykazują oporność na wszystkie antybiotyki β -laktamowe z wyjątkiem cefiderokolu oraz kombinacji aztreonam-ceftazydim-awibaktam, w której awibaktam służy do inhibicji ESBL lub AmpC, chroniąc w ten sposób aztreonam [69]. Należy nadmienić, że w różnych krajach taka kombinacja jest stosowana w celu ratowania życia. Podobnie do KPC⁺, oporność na karbapenemy szczepów IMP⁺ lub VIM⁺ może być niskiego stopnia (wartości MIC, 0,5- >64 mg/l) i wówczas mogą one być klasyfikowane jako wrażliwe na te leki (a także na niektóre inne β -laktamy) [3,21]. Takie szczepy stosunkowo często identyfikowano w początkowej fazie ich rozprzestrzeniania, podobnie jak zjawisko heterooporności, omówione wyżej, w części poświęconej enzymom KPC [70]. Jednocześnie jednak obserwowano ewolucję szczepów w stronę ewidentnej oporności wskutek defektów kanałów porynowych, duplikacji lub rearanżacji promotorów genów MBL (*bla_{VIM}*), czy nabywania kolejnych, innych β -laktamaz [71]. W przypadku szczepów NDM⁺ regułą jest wysoka oporność na wszystkie klasyczne β -laktamy [64,65]. Praktycznie wszystkie szczepy MBL⁺ okazują się wielooporne, pozostawiając nieliczne opcje terapeutyczne spośród innych klas leków [1,2,4,6].

Podobnie jak KPC, MBL stale ewoluują, generując coraz to nowe warianty enzymów [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene/>]. Obecnie znanych jest ok. 100 wariantów IMP i ponad 80 VIM, przy czym znaczna ich część wystąpiła jak dotąd

tylko u *P. aeruginosa*. W rodzinie VIM wyróżnia się cztery linie ewolucyjne, wśród których najczęstsze i najbardziej zróżnicowane są linie VIM-1 i VIM-2, nazwane od pierwszych i powszechnie występujących wariantów [5,6]. O ile enzymy typu VIM-2 przeważają wśród *P. aeruginosa*, to linia VIM-1 (VIM-1, VIM-4 i inne warianty) dominuje u pałeczek *Enterobacterales*, świadcząc o częściowo niezależnej ewolucji tych enzymów w obu grupach drobnoustrojów. W przypadku NDM jak dotąd odnotowano ok. 45 wariantów, przy czym w populacjach drobnoustrojów ogromną przewagę posiada NDM-1 [64,65], ale też w ostatnim czasie odnotowuje się rosnącą rolę NDM-5, wariantu, który przynajmniej w laboratoryjnym układzie doświadczalnym warunkuje wyższe wartości MIC karbapenemów niż NDM-1 [72].

MBL z rodzin IMP i VIM kodowane są zawsze przez tzw. kasety genowe, lokujące się w obrębie integronów, czyli elementów genetycznych zdolnych do „wyłapywania” i akumulacji kaset oraz ich ekspresji [5,6,73]. Ponieważ większość znanych kaset warunkuje oporność na antybiotyki, pojedyncze integrony, zawierające często kilka ich sztuk, zapewniają oporność na różne grupy leków, a niekiedy wręcz wielooporność. Kasety genowe bla_{IMP} i bla_{VIM} najczęściej występują w integronach klasy 1, czyli elementach o specyficznej strukturze, pochodnych transpozonu Tn402, w zdecydowanej większości nieposiadających jednak zdolności do samodzielnego przenoszenia się między cząsteczkami DNA [74]. Funkcję tę może im zapewnić obecność w strukturze innych („wtórnych”), aktywnych elementów transpozycyjnych [75], a lokalizacja w obrębie plazmidów lub wysp genomowych z kolei, tworzy potencjał ich transmisji między szczepami i gatunkami bakterii. U *Enterobacterales* integrony z kasetami bla_{IMP} i bla_{VIM} z reguły leżą na różnorodnych plazmidach, głównie z grup IncA, IncFII, IncHI2, IncI1, IncN lub IncR, z których większość posiada zdolność do koniugacyjnego transferu [76-80]. Genetyka MBL typu NDM jest całkowicie odmienna; gen bla_{NDM} tworzy operon wraz z genem oporności na bleomycynę (ble_{MBL}), i wraz z grupą innych genów wchodzi w skład złożonego transpozonu Tn125 [81-83]. Ponieważ kompletne elementy Tn125 obserwuje się w szczepach *Acinetobacter* spp., zaś u *Enterobacterales* jedynie ich większe lub mniejsze fragmenty (niekiedy w sąsiedztwie lub obrębie innych elementów ruchomych) sądzi się, że w epidemiologii ewolucyjnej NDM pałeczki *Acinetobacter* odegrały rolę pośrednika między naturalnym (nieznanym) gospodarzem tej rodziny enzymów a *Enterobacterales* [81,82]. Obecność genów bla_{NDM} na plazmidach wielu grup, takich jak IncF, IncC, IncH, IncM, IncN, IncR lub IncX, i ich różnych podgrup oznacza wysoką aktywność transpozycyjną lub rekombinacyjną Tn125 i/lub innych, „wtórnych” elementów zawierających fragmenty Tn125 [84-92].

Różnorodność plazmidów zawierających geny bla_{IMP} , bla_{VIM} i bla_{NDM} powoduje, że globalnie i w różnych krajach rozkłady gatunków i klonów wśród *Enterobacterales* MBL⁺ są bardziej zróżnicowane niż w przypadku szczepów KPC⁺ [1,2,4,6,66]. *K. pneumoniae* pozostaje bardzo istotną grupą gatunków, ale ważną rolę odgrywają też *E. coli*, gatunki z kompleksu *E. cloacae* i inne drobnoustroje. Należy jednak zwrócić uwagę, że w określonych regionach lub krajach, niekontrolowane rozprzestrzenienie się danego klonu (genotypu) może doprowadzić do jego dominacji i najczęściej dotyczy to *K. pneumoniae*. W Europie *Enterobacterales* MBL⁺ to najczęściej mikroorganizmy wytwarzające enzymy NDM lub VIM [6]. Jak wspomniano wyżej, pierwszych izolacji *Enterobacterales* VIM⁺ dokonano w Grecji w latach 2001-2002 [66], i kraj ten stał się jak dotąd jedynym, gdzie ekspansja tych patogenów osiągnęła stan endemii „na wysokim poziomie” [79,93]. Choć od początku rozwoju sytuacji epidemiologicznej były one zróżnicowane taksonomicznie i klonalnie, to znaczącą pozycję zajęła *K. pneumoniae* ST147 (z charakterystyczną rodziną integronów) [79,94], klon o wysokim potencjale epidemicznym, przenikający z basenu Morza Śródziemnego do innych części Europy i świata z genami różnych β-laktamaz, w tym karbapenemaz [48,95]. Od lat pałeczki *Enterobacterales* VIM⁺ regularnie obserwuje się również w Hiszpanii, Włoszech, Polsce i innych krajach, choć ze znacznie niższą częstością niż w Grecji [37,76,77,96]. Jak zaznaczono wyżej, pierwotnym i głównym rezerwuarem drobnoustrojów z enzymami NDM (ang. New Delhi metallo-β-lactamase) jest Subkontynent Indyjski, gdzie są one obecne w szeroko rozumianym środowisku [68,86], a wśród patogenów szpitalnych szerzą się od co najmniej 2006 r. [97] i skąd rozprzestrzeniły się praktycznie na cały świat [64,65]. Sto-

sunkowo szybko doszło do wytworzenia się stanu endemii NDM w innych regionach, takich jak kraje Zatoki Perskiej, północnej Afryki lub południowo-zachodnich Bałkanów [1,64,65,98]. Od 2008 r. szczepy NDM⁺ stale są izolowane w całej Europie [99] i pomimo odnotowywania szpitalnych ognisk epidemicznych [100], przez szereg lat w różnych krajach udawało się sytuację kontrolować, a populacje drobnoustrojów pozostawały różnicowane taksonomicznie i klonalnie [101]. Z czasem jednak w niektórych krajach doszło do rozprzestrzenienia pałeczek *Enterobacterales* NDM⁺ na skalę regionalną, międzyregionalną lub krajową, w tym w Polsce, Bułgarii, Grecji, Włoszech i Niemczech, głównie za sprawą epidemicznych klonów *K. pneumoniae* (ST11, ST147 i/lub ST307) [102-107].

3.4. VIM i NDM w Polsce

K. pneumoniae z enzymem VIM-1 była pierwszym drobnoustrojem typu CPE, jaki kiedykolwiek zidentyfikowano w Polsce, a do jego izolacji doszło w jednym ze szpitali w Bydgoszczy w 2006 r. [108]. Choć nie dysponowano danymi o ewentualnych podróżach pacjenta, cechy szczepu, w tym przynależność do kompleksu klonalnego CC147 oraz typ integronu, jednoznacznie wskazywały na jego greckie pochodzenie [80]. Również w 2006 r. w szpitalu w Nowej Soli odnotowano z kolei izolat *Enterobacter hormaechei* (kompleks *E. cloacae*) wytwarzający MBL VIM-20, i już wkrótce szczepy *Enterobacter* stały się przeważającym rodzajem *Enterobacterales* VIM⁺ w Polsce (53% do 2012 r., 47% do 2016 r., 40% do 2019 r.) (R. Izdebski, M. Gniadkowski; manuskrypt w przygotowaniu) [80]. Na przestrzeni lat 2009-2019 liczba potwierdzonych przez KORLD przypadków *Enterobacterales* VIM⁺ konsekwentnie rosła, przekraczając 100 w 2017 r. i 240 w 2019 r. Ich różnorodność taksonomiczna, klonalna i genetyczna (warianty VIM i kodujące je integrony) była wysoka, przy czym analizy molekularne i genomyczne pozwoliły wyróżnić grupę patogenów, które odegrały szczególną rolę w epidemiologii VIM. Najważniejszym z nich był *E. hormaechei* subsp. *steigerwaltii* ST90 VIM-4 (linia VIM-1), którego integrony najprawdopodobniej pochodzą od krajowych szczepów *P. aeruginosa* VIM-4 (obserwowanych od 1998 r.). W latach 2009-2019 *E. hormaechei* ST90 VIM-4 rozprzestrzenił się do licznych szpitali wielu miast, głównie w południowej części Polski (m. in. Lubelskie, Podkarpackie, Małopolskie, Śląskie i Dolnośląskie). Z kolei *E. hormaechei* subsp. *steigerwaltii* ST89 we wczesnych latach (2006, 2011) wydzielił dwa genotypy z VIM-20 (linia VIM-2) lub VIM-40 (linia VIM-1), kodowanymi przez integrony również nabyte od *P. aeruginosa*, które wywołały dwa ogniska regionalne (Lubuskie i Wielkopolskie oraz Kujawsko-Pomorskie) [80]. Od 2016 r. w Łódzkiem rozwija się największa jak dotąd epidemia *E. hormaechei* ST89, wywołana przez jego trzeci genotyp z enzymem VIM-1, posiadający integron najprawdopodobniej pochodzenia śródziemnomorskiego (R. Izdebski, M. Gniadkowski; manuskrypt w przygotowaniu). W okresie do przełomu lat 2012/2013 drugim najważniejszym w Polsce taksonem *Enterobacterales* VIM⁺ była grupa *Klebsiella oxytoca* (19%), w tym zwłaszcza klon *K. oxytoca sensu stricto* ST145 VIM-1 [80]. Pewne cechy tego drobnoustroju mogą wskazywać na przeniesienie z Grecji, a Polsce rozprzestrzenił się on głównie w woj. mazowieckim i lubuskim. W późniejszych latach przewagę nad *K. oxytoca* zyskały inne gatunki, zwłaszcza *K. pneumoniae*, której udział rośnie radykalnie od 2016/2017 r. (9% do 2012 r., 18% do 2016 r., 23% do 2019 r.) za sprawą kilku ognisk regionalnych (R. Izdebski, M. Gniadkowski; manuskrypt w przygotowaniu). Największe z nich wywołane zostało przez klon *K. pneumoniae* ST437 VIM-4 w Lubelskiem, a trzy mniejsze przez genotypy ST147 z enzymami VIM-1, VIM-4 lub VIM-2 odpowiednio na Śląsku, w Małopolsce i także na Lubelszczyźnie. *Enterobacterales* VIM⁺ są jedynym rodzajem CPE, dla którego KORLD nie odnotował wzrostu występowania w skali krajowej w czasie pandemii COVID-19 (2020-2021), choć w niektórych województwach (małopolskie, świętokrzyskie, śląskie) taki wzrost nastąpił.

Pierwszym drobnoustrojem NDM⁺ w Polsce był szczep *E. coli* ST410 wyizolowany w Warszawie od pacjenta przewiezionego ze szpitala w Kongo, który nie uległ transmisji [89]. Jednak początkiem najpoważniejszego jak dotąd problemu w epidemiologii CPE w Polsce była identyfikacja pod koniec 2012 r. w szpitalu w Poznaniu pierwszych zakażeń wywołanych przez szczep

K. pneumoniae NDM⁺, który w 2013 r. szybko rozprzestrzenił się w szpitalach poznańskich i przeniknął do innych ośrodków w woj. wielkopolskim i sąsiednich, wywołując kolejne ogniska [92]. W połowie 2013 r. trafił on do szpitala w Warszawie, co zapoczątkowało nową fazę epidemii, która nadzwyczaj efektywnie rozlała się na miasto i woj. mazowieckie [92,109]. O ile w Wielkopolsce intensywne i skoordynowane na szczeblu wojewódzkim wysiłki doprowadziły do opanowania sytuacji w 2014 r. (T. Ozorowski; nieublikowane dane), to w Warszawie i na Mazowszu wymknęła się ona spod kontroli i dzięki późniejszym staraniom dopiero od 2016/2017 r. można było mówić o jej stabilizacji, jednak na wysokim poziomie endemicznego występowania *K. pneumoniae* NDM⁺ (ok. 400-550 przypadków zakażeń rocznie). Mniej więcej od tego czasu zaczęto też rejestrować ogniska w niemal wszystkich województwach, które w Podlaskiem, Warmińsko-Mazurskiem, Lubelskiem i Łódzkim przybrały większe rozmiary i kolejno przekształcały się w sytuację endemiczną [109]. Wzrost liczby szczepów potwierdzanych rocznie przez KORLD był tak szybki (103 w 2013 r., 247 w 2014 r., 470 w 2015 r. i 1780 w 2016 r.), że w połowie 2017 r. ośrodek przestał przyjmować izolaty *K. pneumoniae* MBL⁺ z nosicielstwa jelitowego z terenu Mazowsza, a od 2019 r. – z całego kraju. W 2019 r. liczba potwierdzonych szczepów NDM⁺ z materiałów innych niż typowe dla nosicielstwa jelitowego wyniosła 1527. W pierwszym roku pandemii SARS-CoV2, 2020, wyniosła ona 1613, przy czym, jak wspomniano wyżej, KORLD otrzymał wówczas o ok. 35% mniej materiałów. W 2021 r. zidentyfikowano 3036 izolatów NDM⁺, co oznaczało ok. 99% wzrost w stosunku do 2019 r. Była to z jednej strony niższa dynamika, niż w przypadku szczepów KPC⁺, niemniej, drobnoustroje NDM⁺ stanowiły ok. 73% wszystkich CPE w roku pandemicznym i należy stale mieć na względzie ich głębokie niedoszacowanie z powodu braku izolatów z nosicielstwa w analizie. Regionem najbardziej dotkniętym pozostało Mazowsze, gdzie liczba szczepów NDM⁺ niemal się podwoiła w stosunku do 2019 r. (1031 i 542 odpowiednio) i stanowiła ok. 34% tych drobnoustrojów w skali kraju. Szczepy NDM⁺ były najliczniejszą grupą CPE we wszystkich województwach z wyjątkiem Śląska, Wielkopolski i Podkarpacia, a w części z nich zdecydowanie dominowały, stanowiąc ok. 85-98% wszystkich CPE (woj. mazowieckie, podlaskie, dolnośląskie, łódzkie, kujawsko-pomorskie, lubuskie, zachodniopomorskie). Poważne wzrosty liczby drobnoustrojów NDM⁺ w stosunku do 2019 r. odnotowano w każdym województwie z wyjątkiem podlaskiego, warmińsko-mazurskiego, łódzkiego i świętokrzyskiego, przy czym, jak wspomniano wyżej, w trzech pierwszych z nich już w okresie przedpandemicznym sytuacja epidemiologiczna była poważna. Duży niepokój wzbudziło szybkie rozprzestrzenianie się szczepów NDM⁺ w regionach, w których przed COVID-19 zdawało się być ono pod kontrolą (mniej niż 50 przypadków w 2019 r.), a szczególnie na Dolnym Śląsku, w Kujawsko-Pomorskiem, na Pomorzu, czy w Lubuskiem. Niewątpliwie pandemia SARS-CoV2 spowodowała wielkie pogorszenie sytuacji epidemiologicznej CPE typu NDM w Polsce, i tak bardzo niepokojącej w okresie ją poprzedzającym.

Pierwsza analiza molekularna szczepów *Enterobacterales* NDM⁺ z lat 2012-2014 bezspornie wykazała klonalny charakter epidemii „poznańsko-warszawskiej” i pozwoliła zidentyfikować epidemiczny drobnoustrój jako genotyp *K. pneumoniae* ST11 NDM-1 z charakterystycznym fragmentem transpozonu Tn125 zawierającym gen *bla*_{NDM-1} [92]. Należy jednak nadmienić, że od 2013 r. rejestrowano także przypadki „importów” szczepów NDM⁺ różnych gatunków, w tym *K. pneumoniae*, izolowanych od pacjentów przybywających z innych krajów, często po hospitalizacji (Indie, Afganistan, Czarnogóra). Najbardziej „spektakularnym” przykładem takiej sytuacji były ofiary zamachu terrorystycznego w Tunezji w marcu 2015 r., które przewieziono do szpitala w Warszawie w stanie kolonizacji genotypem *K. pneumoniae* ST147 NDM-1 z innym wariantem elementu Tn125 [110]. W związku z tym stale istnieje pytanie, czy populacja *K. pneumoniae* NDM⁺ w Polsce w danym czasie zachowuje swoją jednolitość z dominacją genotypu ST11 NDM-1, czy też ma coraz bardziej charakter poliklonalny. Próba odpowiedzi na to pytanie były dwa wielkoskalowe badania epidemiologiczno-molekularne. Pierwsze z nich objęło 2136 szczepów *Enterobacterales* NDM⁺ potwierdzonych przez KORLD od kwietnia 2015 do końca 2016 r., czyli od czasu zamachu w Tunezji do końca okresu, gdy analizowano wszystkie otrzymane izolaty z zakażeń i nosicielstwa [109]. Praca ta wykazała utrzymującą się dominację genotypu *K. pneumoniae* NDM⁺ ST11 NDM-1, do którego należało ok. 98% szczepów (n=2094). Jednocześnie pewną grupę izolatów

(n=18; ~0,8%), pochodzącą z kilku szpitali w Warszawie i okolicach oraz trzech odleglejszych miastach, zaklasyfikowano do linii *K. pneumoniae* ST147 NDM-1. Oznaczało to, że mimo środków ostrożności podjętych w czasie hospitalizacji ofiar ataku terrorystycznego, genotyp ten utrzymał się i przeniósł do kilku innych ośrodków (m. in. wraz z pacjentami „zero”, którzy byli ponownie hospitalizowani w innych miejscach). Jednak pewne subtelne cechy niektórych izolatów ST147 sugerowały ich odrębność epidemiologiczną (omówione niżej). Drugie badanie dotyczyło 6789 szczepów *K. pneumoniae* NDM⁺ wyizolowanych w latach 2017-2019 [111]. Wykazało ono ciągłą, zdecydowaną przewagę *K. pneumoniae* ST11 NDM-1, ale też wzrost liczby szczepów *K. pneumoniae* ST147 NDM-1, których po zsumowaniu danych za cały okres 2015-2019, zidentyfikowano łącznie 126 w coraz liczniejszych szpitalach 20 miast sześciu województw. Dane te jednoznacznie wskazują, że w tle wielkiej epidemii *K. pneumoniae* ST11 NDM-1, przekształcającej się w endemię w kolejnych regionach Polski, rozwija się stopniowo następna, wywołana przez *K. pneumoniae* ST147 NDM-1.

W ślad za omówionymi badaniami molekularno-przesiewowymi wykonane zostały obszerne charakterystyki genomiczne obu genotypów. Pierwsza z nich objęła 67 izolatów *K. pneumoniae* NDM⁺ ST11 NDM-1, od pierwszego z końca 2012 po koniec 2018 r., pochodzących z ponad 40 miast w 14 województwach [112]. Wykazała ona ściśle klonalny charakter ekspansji tego drobnoustroju w całym kraju, w trakcie której doszło do jego stopniowego różnicowania się na poziomie genetycznym (zwłaszcza w obrębie plazmidów z *bla*_{NDM-1} i innymi genami lekooporności). Analiza filogenetyczna polskich izolatów w kontekście wszystkich znanych w tamtym czasie genomów klonu *K. pneumoniae* ST11 (n=934) pozwoliła zidentyfikować 20 blisko spokrewnionych szczepów wytwarzających NDM-1 kodowaną przez ten sam element Tn125. Pochodziły one z Grecji (szczepy z epidemii szpitalnych), Bułgarii (prawdopodobnie ogniska szpitalne), Włoch i Wielkiej Brytanii, a ponadto, najprawdopodobniej pokrewny szczep izolowany był również w Czechach. To oznacza, że za ekspansję NDM w Polsce odpowiada *stricte* „międzynarodowy” wariant *K. pneumoniae* ST11 o zapewne podwyższonym potencjale epidemicznym, przy czym dynamika jego rozprzestrzeniania się w naszym kraju wydaje się nie mieć jednak precedensu. W drugiej pracy analizie poddano 47 izolatów *K. pneumoniae* ST147 NDM-1 z okresu 2015-2019 i pochodzących z 19 miast w 6 województwach [111]. Badania te pozwoliły wyodrębnić ściśle spokrewnioną ze sobą grupę szczepów, reprezentującą epidemię rozwijającą się w kraju po przeniesieniu drobnoustroju z Tunezji po zamachu w 2015 r. (Warszawa, woj. mazowieckie, warmińsko-mazurskie, podlaskie i śląskie). Jednocześnie kilka innych szczepów z różnych miast wykazało równe pokrewieństwo do wymienionych wyżej, jak i drobnoustrojów wyizolowanych w Egipcie, Tunezji i Francji. Dane te wykazały, że w obszarze basenu Morza Śródziemnego istnieje znaczący rezerwuar wariantu *K. pneumoniae* ST147 NDM-1, który powtarzalnie przenikał do Europy, w tym kilkakrotnie do Polski. Oprócz omówionych, uwagę zwróciło również niewielkie ognisko szpitalne *K. pneumoniae* w jednym ze szpitali na Śląsku, wywołane w 2018 r. przez wytwarzający jednocześnie karbapenemazy NDM i KPC szczep typu ST23, najbardziej zjadliwego klonu w tym gatunku [113]. Łączenie w sobie cech rozszerzonej wielolekooporności i podwyższonej zjadliwości przez pojedyncze szczepy patogenów, zwłaszcza tak łatwo ulegających transmisji w środowiskach szpitalnych jak *K. pneumoniae*, budzi obecnie wielki niepokój [114,115]. W sytuacji wspomnianego ogniska, zjadliwość izolatów nie była potwierdzana, a dane epidemiologiczne wskazują na jego opanowanie [113].

Epidemiczna ekspansja zwłaszcza genotypu *K. pneumoniae* ST11 NDM-1 powoduje, że wśród drobnoustrojów NDM⁺ w Polsce stale utrzymuje się przytłaczająca dominacja tego gatunku (~99% do 2016 r.). Przez kilka lat szczepy innych gatunków reprezentowały przeniesienia z zagranicy lub przypadki przekazania plazmidu z genem *bla*_{NDM} przez *K. pneumoniae* do *E. coli* w przebiegu zakażenia/kolonizacji pojedynczego pacjenta. Jednak od 2017 r. zaczęły występować w różnych lokalizacjach w Polsce niezależne ogniska epidemiczne szczepów *Enterobacter hormaechei* NDM-1, które, jak okazało się w analizie molekularno-genomicznej 160 szczepów, pozyskały geny *bla*_{NDM-1} wraz z plazmidami od wspomnianych wyżej *K. pneumoniae* ST11 NDM-1

lub ST147 NDM-1 [116]. Szczepy *E. hormaechei* subsp. *steigerwaltii* ST146 i *E. hormaechei* subsp. *oharae* ST198 szerzyły się głównie w Poznaniu, cztery warianty klonu *E. hormaechei* subsp. *steigerwaltii* ST89 wywołały ogniska regionalne na Mazowszu (dwa ogniska), Śląsku i Dolnym Śląsku, a szczep *E. hormaechei* subsp. *xiangfangensis* ST1303 w woj. warmińsko-mazurskim i pomorskim. Jedna z mazowieckich epidemii *E. hormaechei* ST89 przybrała niepokojąco duże rozmiary, zarówno w sensie liczby przypadków, jak i rozprzestrzenienia geograficznego.

3.5. Karbapenemazy klasy D; typ OXA-48

Klasa D jest najbardziej zróżnicowaną kategorią β -laktamaz pod względem ewolucyjno-strukturalnym, a ponieważ większość tych enzymów najlepiej hydrolizuje penicyliny izoksazolilowe (oksacylinę i kloksacylinę), przyjęto się je nazywać oksacylinazami (OXA) [117,118]. Podobnie jak w klasie A, karbapenemazy (ang. carbapenem-hydrolyzing Class D β -lactamases, CHDL) są mniejszością wśród oksacylinaz i jest to naturalna cecha pewnych linii ewolucyjnych w obrębie klasy. CHDL zidentyfikowano jako enzymy własne niektórych drobnoustrojów i są to przede wszystkim gatunki z rodzajów *Acinetobacter*, *Shewanella* i *Aeromonas*. Niektóre z nich dały początek rodzinom nabytych CHDL, z których część stanowi główne źródło oporności na karbapenemy *Acinetobacter* spp. (zwłaszcza *A. baumannii*), inne zaś są bardzo ważne u *Enterobacterales*. Dla pałeczek jelitowych charakterystyczna jest rodzina OXA-48 (wywodząca się od *Shewanella* spp.) [119-121], a ponadto enzymy typów OXA-372 (prodek nieznany) [122] i OXA-427 (prawdopodobnie pochodzące od oksacylinazy *Aeromonas media*) [123], które choć występują rzadko, to jak dotąd wyłącznie lub przede wszystkim u *Enterobacterales*. Należy nadmienić, że choć również sporadycznie, to jednak typowe dla *A. baumannii* nabyte CHDL z rodzin OXA-23, OXA-24/-40 i OXA-58 są odnotowywane u pałeczek jelitowych, podobnie jak naturalny u *A. baumannii* enzym OXA-51, czy nabyta i najpierw zidentyfikowana u *P. aeruginosa* oksacylinaza OXA-198 [9,124-127].

Jak wspomniano wyżej, zdecydowanie najważniejszymi CHDL u *Enterobacterales* są enzymy typu OXA-48, a zwłaszcza ich pierwszy poznany wariant, który nadał nazwę całej rodzinie [119-121]. Pierwszy szczep *K. pneumoniae* wytwarzający OXA-48 wyizolowano w Turcji w 2001 r. [128], a wkrótce nastąpił wysyp informacji o kolejnych identyfikacjach tego enzymu w izolatach różnych gatunków *Enterobacterales*, zwłaszcza *K. pneumoniae*, *E. coli* i kompleksu *E. cloacae*, z Turcji, krajów Afryki północnej i Europy zachodniej [119-121,129]. Podobnie do VIM⁺ i NDM⁺, drobnoustroje OXA-48⁺ charakteryzują się dużą różnorodnością gatunkową, przy czym rola *K. pneumoniae* jest wśród nich bardzo istotna, zwłaszcza w sytuacjach epidemicznych (omówione niżej). Różnicowanie sekwencji rodziny OXA-48 jest większe od KPC, VIM i NDM, ponieważ zawiera ona β -laktamazy naturalne kilku blisko spokrewnionych gatunków z rodzaju *Shewanella* (*S. algae*, *S. bicestria*, *S. oneidensis*, *S. putrefaciens*, *S. xiamenensis* iin.) oraz enzymy nabyte, wywodzące się od części z nich, łącznie tworzące szereg podrodzin [130,131]. Najliczniejszą i najważniejszą z nich jest podrodzina *S. xiamenensis*, grupująca obecnie do 50 enzymów [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene/>], która zawiera najbardziej rozprzestrzenione na świecie nabyte warianty OXA-48 i OXA-181, ale też stosunkowo częste OXA-232 i OXA-244, czy charakterystyczny OXA-163 (omówiony niżej) [119-121]. Innymi grupami składającymi się z enzymów nabytych i ich naturalnych przodków są podrodziny *S. bicestria* (z nabytą CHDL OXA-436) [132] i *S. putrefaciens* (z OXA-900) [131].

Aktywność oksacylinaz typu OXA-48 (jak i innych CHDL) jest wysoce specyficzna wśród karbapenemaz, ponieważ obejmuje ona tylko penicyliny, cefalosporyny I generacji i karbapenemy, a wydajność hydrolizy karbapenemów jest stosunkowo niewielka [119-121]. Ważnymi lekami, których CHDL praktycznie nie inaktywują są cefalosporyny III i IV generacji, monobaktamy, jak również nowa cefalosporyna, cefiderokol [15,16,119-121]. Podobnie do pozostałych β -laktamaz klasy D, OXA-48 i inne CHDL nie są dobrze hamowane przez klawulanium, sulbaktam i tazobaktam, przez co zawierające je połączenia nie znajdują zasto-

sowania, a spośród nowych inhibitorów nie- β -laktamowych jedynie awibaktam jest skuteczny, choć w mniejszym stopniu niż wobec KPC [17]. W związku z tym, o ile połączenie ceftazydym-awibaktam jest zalecane do leczenia zakażeń wywołanych przez szczepy OXA-48⁺, to już imipenem-relebaktam i meropenem-waborbaktam pozostają nieaktywne [17,133]. Interesującym wyjątkiem funkcjonalnym wśród omawianych oksacylinaz jest OXA-163 i jej bezpośrednie pochodne (m.in. OXA-247 i OXA-405), które wskutek określonej zmiany w sekwencji utraciły zdolność do hydrolizy karbapenemów, a nabyły ją względem cefalosporyn, stając się praktycznie enzymami przypominającymi ESBL [134,135].

Różnorodność fenotypowa szczepów *Enterobacterales* OXA-48⁺ jest jeszcze większa niż KPC⁺, VIM⁺ i NDM⁺ [3,119,120,136,137]. Zwłaszcza we wczesnym okresie rozprzestrzeniania, ale też nadal pojawiają się szczepy wykazujące oporność zaledwie na penicyliny i ich połączenia z inhibitorami β -laktamowymi i jedynie obniżoną wrażliwość na karbapenemy, z wartościami MIC w okolicach 0,25-0,5 mg/l. Leczenie zakażeń wywołanych przez takie szczepy teoretycznie nie powinno sprawiać trudności. Jednak u drobnoustrojów OXA-48⁺, podobnie do innych CPE, nagminnie występują ESBL (lub, niekiedy, cefalosporynazy AmpC), co eliminuje z użycia cefalosporyny III i IV generacji oraz aztreonam. Co interesujące, w 2013 r. ukazało się doniesienie o modyfikacji elementu genetycznego zawierającego gen *bla*_{OXA-48} tak, że nabył on dodatkowo powszechny gen ESBL *bla*_{CTX-M-15'} co genetycznie uwarunkowało jednocześnie wytwarzanie dwóch β -laktamaz hydrolizujących razem wszystkie klasyczne β -laktamy [138]. Ponadto, defekty kanałów porynowych, rearanżacje promotorów genów *bla*_{OXA-48} i wzrost ich ekspresji oraz nagromadzenie β -laktamaz w szczepach OXA-48⁺ podnosi oporność na karbapenemy do wysokich poziomów (>64 mg/l) [134,136,137,139,140]. Jak wykazano laboratoryjnie, szczególnie wydajny jest tu efekt utraty poryn [134,140], podobnie jak ESBL, często obserwowany u drobnoustrojów OXA-48⁺, przez co, zwłaszcza w obecnych czasach szczepy tego rodzaju, wykazujące wysoką oporność na wszystkie tradycyjne antybiotyki β -laktamowe izolowane są rutynowo. Nadal jednak podkreśla się, że z powodu częstszej wrażliwości *Enterobacterales* OXA-48⁺ na karbapenemy, mogą one łatwiej umykać uwadze diagnostów i zwraca się uwagę na potrzebę szczególnej staranności przy ich wykrywaniu [3,119-121,141].

Geny typu *bla*_{OXA-48} występują w różnych ruchomych elementach genetycznych, co wyraźnie wskazuje na ich kilkukrotne mobilizacje z genomów *Shewanella* spp. i może to dotyczyć nawet tego samego genu i tego samego źródłowego gatunku. Geny *bla*_{OXA-48} i ich bezpośrednie pochodne (np. *bla*_{OXA-244}) najczęściej znajdują się w transpozonach złożonych typu Tn1999, ale znana jest też (m.in. ze szczepów wyizolowanych w Polsce) ich lokalizacja w obrębie modułów transpozycyjnych *ISEcp1*, określonych jako elementy typu Tn2016 [142-144]. Z kolei gen *bla*_{OXA-181} i jego mutanty (np. *bla*_{OXA-232}) obserwuje się w innych modułach *ISEcp1*, opisywanych jako elementy typu Tn2013 [145,146]. Wymienione transpozony najczęściej leżą na plazmidach, przy czym ich różnorodność zdaje się niższa niż w przypadku genów *bla*_{KPC}, i zwłaszcza *bla*_{VIM} i *bla*_{NDM}. Elementy typu Tn1999 z reguły leżą na plazmidach z grupy IncI i ich linia ewolucyjna pOXA-48a, charakteryzująca się wyjątkowo wysokim potencjałem koniugacyjnego transferu dzięki pewnej zmianie strukturalnej [136, 147], jest w wielkiej mierze odpowiedzialna za rozprzestrzenianie się genów *bla*_{OXA-48} i ich pochodnych w populacjach *Enterobacterales* w skali pojedynczych szpitali, krajów i świata. Z kolei moduły Tn2013 z genem *bla*_{OXA-181} lub jego wariantami często korelują z plazmidami z grupy IncX3 [143,148,149], ale inne rodzaje plazmidów (np. IncM, IncT, ColE), czy to z Tn1999, czy Tn2013, również były obserwowane [143,150,151]. Interesującym przykładem odmienności w genetyce CHDL typu OXA-48 są szczepy *E. coli* klonu ST38 z chromosomalną lokalizacją genu *bla*_{OXA-48} lub jego bezpośredniego mutantu *bla*_{OXA-244} [152-154]. Badania genomowe licznych przykładów tych drobnoustrojów z krajów Bliskiego Wschodu i Europy wykazały, że ów szczególny układ genetyczny powstał co najmniej kilkukrotnie w wyniku powstania „wtórnych” złożonych transpozonów, które włączyły fragmenty plazmidów pOXA-48a z elementami Tn1999 do chromosomów *E. coli* ST38.

Podobnie jak KPC⁺ i NDM⁺, *Enterobacterales* OXA-48⁺ rozprzestrzeniły się na wielką skalę geograficzną w ciągu ostatnich dwóch dekad [1,2,119-121]. Analogicznie do NDM⁺, na świecie istnieją olbrzymie, środowiskowe rezerwuary endemicznego występowania tych drobnoustrojów i są to z jednej strony kraje Bliskiego Wschodu (z wyjątkiem Izraela) i Afryki północnej, w których szerzą się szczepy z OXA-48 i jej wariantami, oraz Subkontynent Indyjski, gdzie z kolei powszechnie występuje OXA-181 i jej pochodne [119-121,129,155]. Drobnoustroje z OXA-48 i innymi enzymami tej rodziny stanowią pierwszy rodzaj CPE w różnych krajach Europy zachodniej [101,119-121,156-158], a różne dane sugerują ich poważne rozprzestrzenienie także w Europie wschodniej [143,159]. Szczepy ze wspomnianą wyżej oksacylinazą OXA-163 i jej mutantami często obserwowane są w Argentynie, ale spotyka się je też w innych częściach świata [160,161]. Jak już zaznaczono, cechą charakterystyczną *Enterobacterales* OXA-48⁺ w skali globalnej oraz różnych krajów jest ich różnorodność gatunkowa i klonalna, czemu wybitnie sprzyja potencjał transmisji horyzontalnej elementów z genami typu *bla*_{OXA-48⁺} zwłaszcza plazmidów linii pOXA-48a, ale też w Europie zachodniej sprawne systemy prewencji zakażeń, kontrolujące pojawiające się epidemie klonalne [119-121]. Niemniej, element klonalny odgrywa w epidemiologii OXA-48 ważną rolę, zarówno poprzez lokalne i regionalne ogniska, jak i ekspansję wytwarzających te enzymy genotypów na większą skalę geograficzną [119-121,129,155]. Oprócz wspomnianego wyżej, specyficznego, „cichego” szerzenia się licznych wariantów klonu *E. coli* ST38 OXA-48/OXA-244 [152-154], bardzo istotne w rozprzestrzenianiu CHDL typu OXA-48 są wspomniane już klony *K. pneumoniae* ST11, ST101 lub ST147, ale też pojawiający się w tym kontekście ST395, który zidentyfikowano w Maroku, a który odpowiedzialny był też chociażby za ogniska we Francji, czy na Węgrzech [129,159,162-166].

3.6. OXA-48 w Polsce

W Polsce pierwsze izolaty *Enterobacterales* OXA-48⁺ zidentyfikowano w 2012 r. i były to szczepy *E. hormaechei* subsp. *steigerwaltii* ST89 w Białymstoku [167] i Warszawie (od pacjenta z Białegostoku) [143]. Do przełomu 2016/2017 był to problem marginalny w epidemiologii CPE w naszym kraju, z kilku-kilkunastoma przypadkami zakażeń lub kolonizacji rocznie, wywołanymi głównie przez różnorodne gatunki i szczepy, które można było powiązać z powrotem lub przybyciem pacjentów z różnych krajów (Turcja, Egipt, Tunezja, Oman, Kambodża, Rumunia, Rosja, Ukraina, Gruzja) [110,143]. Część z nich nie była znana w ówczesnej literaturze (lub nadal nie jest) jako miejsca szczególnego występowania *Enterobacterales* OXA-48⁺. Do początku 2017 r., wśród 54 zebranych izolatów najliczniejszą grupą gatunkową była *K. pneumoniae* (68,5%), a znacząco liczna była też *E. coli* (~26%). Obie grupy były zróżnicowane klonalnie (*K. pneumoniae*, głównie ST11, ST15, ST23, ST101, ST395; *E. coli*, głównie ST38, ST410, ST648) i w większości wytwarzały enzym OXA-48, choć zdarzały się też szczepy z OXA-181 lub OXA-232 [143]. Poważniejszy problem epidemiologiczny rozpoczął się w połowie 2016 r. wraz z epidemią w Krakowie i Małopolsce, którą wywołał jeden z czterech zidentyfikowanych tam wariantów klonu *K. pneumoniae* ST395 z oksacylinazą OXA-48, kodowaną przez element Tn1999 na plazmidzie typu pOXA-48a (nieznanego pochodzenia). Od tego czasu liczba przypadków OXA-48⁺ szybko rosła, do 133 w 2018 r. i 170 w 2019 r., zaś w okresie pandemii COVID-19, po niedoszacowanej liczbie 129 przypadków w 2020 r., w 2021 odnotowano ich 285, co oznaczało ok. 70% wzrost w stosunku do roku 2019. Na cały ten obraz złożyły się przede wszystkim kolejno wybuchające ogniska, w tym wywołane przez różne warianty *K. pneumoniae* ST395 w Małopolsce (głównie w Krakowie), na Podkarpaciu (w Przemyślu), na Pomorzu i w Wielkopolsce (głównie w Poznaniu). To ostatnie, bardzo dynamiczne, było jednym z najbardziej charakterystycznych zjawisk w epidemiologii CPE w Polsce w toku pandemii SARS-CoV2, odpowiadając za ok. 55% wszystkich przypadków OXA-48 w Polsce w 2021 r. i powodując, że Wielkopolska była jedynym województwem, gdzie te drobnoustroje stały się najważniejszym rodzajem CPE (~77%). Ważnym wydarzeniem był także wybuch ogniska *K. pneumoniae* ST147 OXA-48 na Śląsku (w Sosnowcu) w 2018 r., które w 2019 r. stało się największą epidemią regionalną *Enterobacterales* OXA-48⁺ w Polsce. Należy zaznaczyć, że w świetle danych KORLD, ognisko pomorskie wygasło już w 2019 r., epidemie w Małopolsce i na Śląsku zmniejszały się stopniowo, ustępując miejsca drobnoustrojom KPC⁺ i NDM⁺ w czasie pandemii COVID-19. Jednocześnie w niektórych regionach Polski szczepy OXA-48⁺ pojawiły się w tym okresie po raz pierwszy, jak choćby w Dolnośląskiem, Lubuskim, Opolskim, czy

Zachodniopomorskiem. Warto również nadmienić, że w tle wspomnianych wyżej ognisk wywołanych przez kilka epidemicznych genotypów *K. pneumoniae*, w ostatnich latach znacznie wzrosła różnorodność gatunkowa CPE typu OXA-48 ogółem w kraju.

3.7. Uwagi końcowe

Jak wielokrotnie zaznaczono wyżej, drobnoustroje CPE odniosły olbrzymi, wielowymiarowy „sukces” ekologiczno-epidemiologiczny w ciągu ostatnich 20 lat w skali globu, któremu w literaturze fachowej poświęcono wiele uwagi. Niewątpliwie należą one do czołówki patogenów stojących za kryzysem antybiotykoterapii, który zalicza się do największych zagrożeń, trapiących obecnie ludzkość. Zdumiewa różnorodność nabytych karbapenemaz, których coraz to nowe typy identyfikowane są przez specjalistów na całym świecie, świadcząca o istnieniu szerokiej palety często jeszcze nieznanymi, środowiskowymi gatunkami, stanowiących źródło ich genów dla szczepów bakterii chorobotwórczych. Zaskakuje też wielość i efektywność elementów oraz mechanizmów molekularnych, odpowiedzialnych za mobilizację i transfer genów karbapenemaz od naturalnych producentów do patogenów człowieka, a następnie wśród tych drugich. W przypadku nawet pojedynczej rodziny enzymów OXA-48 elementy te dokonały kilkakrotnych mobilizacji ich genów z genomów *S. xiamenensis*, co już na wstępie zwielokrotniło pulę genów gotowych do rozprzestrzeniania wśród pałeczek *Enterobacterales*. Inne elementy genetyczne z kolei, na nowo lub dodatkowo zwiększały mobilność genów wszystkich rodzajów karbapenemaz oraz podwyższały ich ekspresję, często w kluczowy sposób wpływając na poziom lekooporności szczepów. Poszczególne rodziny nabytych karbapenemaz stale i szybko ewoluują w środowiskach szpitalnych, często niejako „w odpowiedzi” na leki najnowszych generacji, z wielkim trudem wprowadzane w ostatnich latach do użycia. Nie należy również zapominać o licznych cechach biologicznych pałeczek jelitowych, predysponujących je do łatwej transmisji wśród zdrowych, a zwłaszcza hospitalizowanych osób, które są dodatkowo „wzmacniane” przez najczęściej nieznane jeszcze funkcje nadające niektórym szczepom ponadprzeciętny potencjał epidemiczny (lub wręcz pandemiczny).

Czynnikami o krytycznym znaczeniu dla epidemiologii CPE są także z jednej strony istnienie olbrzymich rezerwuarów środowiskowych tych drobnoustrojów na ogromnych terenach ich endemicznego występowania, z drugiej zaś, masowe podróże i migracje ludności. Ewidentną kwestią była i nadal pozostaje presja selekcyjna stosowania karbapenemów w leczeniu szpitalnym, przez szereg lat traktowanych jako antybiotyki „z wyboru” w przypadku zakażeń wywołanych przez Gram-ujemne pałeczki odporne na cefalosporyny III/IV generacji. Charakter i częstość bezobjawowego nosicielstwa szczepów CPE jest poważnym źródłem problemów w zakresie kontroli ich zakażeń, podobnie jak trudności diagnostyczne, wynikające z ich różnorodności fenotypowej i, pomimo olbrzymiego postępu ostatnich lat, ciągle pewnych ograniczeń metodycznych w wykrywaniu karbapenemaz. Na każdym poziomie i w wielu obszarach należy podejmować wszelkie wysiłki, aby ograniczyć dalsze szerzenie się tych wyjątkowo niebezpiecznych patogenów.

Tabela 1. Liczby unikatowych przypadków wystąpienia drobnoustrojów z karbapenemazami typu KPC, VIM, NDM i OXA-48, oraz ogółem szczepów CPE w Polsce w latach 2019-2021, potwierdzonych przez KORLD.

Szczepy	2019	2020	2021
KPC	247	251	741
VIM*	120	142	110
NDM*	1527	1613	3036
OXA-48	170	129	285
Ogółem CPE	2064	2135	4172

*- wśród wykazanych szczepów VIM⁺ i NDM⁺ nie było szczepów z materiałów wskazujących na nosicielstwo jelitowe

Tabela 2. Liczby unikatowych przypadków wystąpienia drobnoustrojów KPC⁺ w poszczególnych województwach w latach 2019-2021, potwierdzonych przez KORLD.

Województwo	2019	2020	2021
śląskie	125	122	342
lubelskie	45	34	105
małopolskie	21	35	75
mazowieckie	13	32	71
pomorskie	4	11	56
łódzkie	2	7	24
warmińsko-mazurskie	0	0	23
podlaskie	32	3	14
opolskie	1	3	13
podkarpackie	1	2	6
świętokrzyskie	1	0	4
dolnośląskie	0	1	3
zachodniopomorskie	0	0	3
wielkopolskie	2	1	1
lubuskie	0	0	1
kujawsko-pomorskie	0	0	0

Tabela 3. Liczby unikatowych przypadków wystąpienia drobnoustrojów VIM⁺ (bez przypadków wyłącznie nosicielstwa jelitowego) w poszczególnych województwach w latach 2019-2021, potwierdzonych przez KORLD.

Województwo	2019	2020	2021
lubelskie	26	17	23
dolnośląskie	16	29	18
małopolskie	9	14	15
mazowieckie	16	19	13
świętokrzyskie	6	6	12
śląskie	3	5	10
łódzkie	15	8	6
pomorskie	6	17	4
wielkopolskie	4	5	3
warmińsko-mazurskie	12	11	2
opolskie	1	3	1
podkarpackie	4	6	1
podlaskie	0	0	1
zachodniopomorskie	1	1	1
kujawsko-pomorskie	0	1	0
lubuskie	1	0	0

Tabela 4. Liczby unikatowych przypadków wystąpienia drobnoustrojów NDM⁺ (bez przypadków wyłącznie nosicielstwa jelitowego) w poszczególnych województwach w latach 2019-2021, potwierdzonych przez KORLD.

Województwo	2019	2020	2021
mazowieckie	542	484	1031
lubelskie	199	210	365
podlaskie	300	241	330
dolnośląskie	20	94	309
łódzkie	178	192	222
kujawsko-pomorskie	41	54	130
małopolskie	31	46	120
pomorskie	9	37	106
śląskie	23	68	106
warmińsko-mazurskie	108	80	94
lubuskie	22	33	75
wielkopolskie	7	16	43
zachodniopomorskie	14	17	43
świętokrzyskie	29	27	28
opolskie	1	11	23
podkarpackie	3	3	11

Tabela 5. Liczby unikatowych przypadków wystąpienia drobnoustrojów OXA-48⁺ w poszczególnych województwach w latach 2019-2021, potwierdzonych przez KORLD.

Województwo	2019	2020	2021
wielkopolskie	2	9	156
śląskie	99	66	56
dolnośląskie	1	1	15
podkarpackie	8	6	13
lubuskie	5	15	11
małopolskie	37	13	11
mazowieckie	6	5	11
podlaskie	2	6	5
zachodniopomorskie	1	6	3
kujawsko-pomorskie	3	1	2
opolskie	0	0	1
pomorskie	2	0	1
lubelskie	2	0	0
łódzkie	1	1	0
świętokrzyskie	0	0	0
warmińsko-mazurskie	1	0	0

Tabela 6. Liczby unikatowych przypadków wystąpienia drobnoustrojów CPE w poszczególnych województwach w latach 2019-2021, potwierdzonych przez KORLD.

Województwo	2019	2020	2021
mazowieckie	577	540	1126
śląskie	250	261	514
lubelskie	272	261	493
podlaskie	334	250	350
dolnośląskie	37	125	345
łódzkie	196	208	252
małopolskie	98	108	221
wielkopolskie	15	31	203
pomorskie	21	65	167
kujawsko-pomorskie	44	56	132
warmińsko-mazurskie	121	91	119
lubuskie	28	48	87
zachodniopomorskie	16	24	50
świętokrzyskie	36	33	44
opolskie	3	17	38
podkarpackie	16	17	31

Pimiennictwo

1. Bonomo R.A., Burd E.M., Conly J. i wsp.: Carbapenemase-producing organisms: a global scourge. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1290-7.
2. Nordmann P., Poirel L.: The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 821-30.
3. Nordmann P., Gniadkowski M., Giske C.G. i wsp.: Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 432-8.
4. Bush K., Bradford P.A.: Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2020; 33(2).
5. Walsh T.R., Toleman M.A., Poirel L. i wsp.: Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 306-25.
6. Boyd S.E., Livermore D.M., Hooper D.C. i wsp.: Metallo- β -lactamases: structure, function, epidemiology, treatment options, and the development pipeline. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64.
7. Bush K.: Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(10).
8. Bush K., Jacoby G.A.: Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 969-76.
9. Bonnin R.A., Jousset A.B., Emeraud C. i wsp.: Genetic diversity, biochemical properties, and detection methods of minor carbapenemases in Enterobacterales. *Frontiers in medicine* 2020; 7: 616490.
10. Munoz-Price L.S., Poirel L., Bonomo R.A. i wsp.: Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 785-96.
11. Yigit H., Queenan A.M., Anderson G.J. i wsp.: Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1151-61.

12. Gudeta D.D., Bortolaia V., Jayol A. i wsp.: *Chromobacterium* spp. harbour Ambler class A β -lactamases showing high identity with KPC. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1493-6.
13. Teixeira P., Tacao M., Barauna R.A. i wsp.: Genomic analysis of *Chromobacterium haemolyticum*: insights into the species resistome, virulence determinants and genome plasticity. *Molecular genetics and genomics* : MGG 2020; 295: 1001-12.
14. Mehta S.C., Rice K., Palzkill T.: Natural variants of the KPC-2 carbapenemase have evolved increased catalytic efficiency for ceftazidime hydrolysis at the cost of enzyme stability. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1004949.
15. McCreary E.K., Heil E.L., Tamma P.D.: New perspectives on antimicrobial agents: cefiderocol. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65: e0217120.
16. Syed Y.Y.: Cefiderocol: a review in serious Gram-negative bacterial infections. *Drugs* 2021; 81: 1559-71.
17. Bush K., Bradford P.A.: Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 295-306.
18. Xiong L., Wang X., Wang Y. i wsp.: Molecular mechanisms underlying bacterial resistance to ceftazidime/avibactam. *WIREs mechanisms of disease* 2022; 14: e1571.
19. Di Pilato V., Principe L., Andriani L. i wsp.: Deciphering variable resistance to novel carbapenem-based β -lactamase-inhibitor combinations in a multiclonal outbreak by KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to ceftazidime/avibactam. *Clin Microbiol Infect* 2022.
20. Hobson C.A., Pierrat G., Tenailon O. i wsp.: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase variants resistant to ceftazidime-avibactam: an evolutionary overview. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66: e0044722.
21. Miriagou V., Cornaglia G., Edelstein M. i wsp.: Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 112-22.
22. Kitchel B., Rasheed J.K., Endimiani A. i wsp.: Genetic factors associated with elevated carbapenem resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4201-7.
23. Adams-Sapper S., Nolen S., Donzelli G.F. i wsp.: Rapid induction of high-level carbapenem resistance in heteroresistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3281-9.
24. Gootz T.D., Lescoe M.K., Dib-Hajj F. i wsp.: Genetic organization of transposase regions surrounding *bla*_{KPC} carbapenemase genes on plasmids from *Klebsiella* strains isolated in a New York City hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1998-2004.
25. Roth A.L., Kurpiel P.M., Lister P.D. i wsp.: *bla*_{KPC} RNA expression correlates with two transcriptional start sites but not always with gene copy number in four genera of Gram-negative pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3936-8.
26. Mataseje L.F., Boyd D.A., Willey B.M. i wsp.: Plasmid comparison and molecular analysis of *Klebsiella pneumoniae* harbouring *bla*_{KPC} from New York City and Toronto. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1273-7.
27. Naas T., Cuzon G., Villegas M.V. i wsp.: Genetic structures at the origin of acquisition of the β -lactamase *bla*_{KPC} gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1257-63.
28. Cheruvanky A., Stoesser N., Sheppard A.E. i wsp.: Enhanced *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase expression from a novel Tn4401 deletion. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61.
29. Cuzon G., Naas T., Nordmann P.: Functional characterization of Tn4401, a Tn3-based transposon involved in *bla*_{KPC} gene mobilization. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5370-3.
30. Cerdeira L.T., Cunha M.P.V., Francisco G.R. i wsp.: IncX3 plasmid harboring a non-Tn4401 genetic element (NTE(KPC)) in a hospital-associated clone of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST340/CG258. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017; 89: 164-7.

-
31. Octavia S., Kalisvar M., Venkatachalam I. i wsp.: *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella quasipneumoniae* define the population structure of *bla*_{KPC-2} *Klebsiella*: a 5 year retrospective genomic study in Singapore. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 3205-10.
 32. Garcia-Fernandez A., Villa L., Carta C. i wsp.: *Klebsiella pneumoniae* ST258 producing KPC-3 identified in Italy carries novel plasmids and OmpK36/OmpK35 porin variants. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2143-5.
 33. Peirano G., Bradford P.A., Kazmierczak K.M. i wsp.: Importance of clonal complex 258 and IncF_{K2-like} plasmids among a global collection of *Klebsiella pneumoniae* with *bla*_{KPC}. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61.
 34. Leavitt A., Chmelnitsky I., Carmeli Y. i wsp.: Complete nucleotide sequence of KPC-3-encoding plasmid pKpQIL in the epidemic *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4493-6.
 35. Kitchel B., Rasheed J.K., Patel J.B. i wsp.: Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3365-70.
 36. Baraniak A., Izdebski R., Fiett J. i wsp.: KPC-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* colonizing patients in Europe and Israel. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 1912-7.
 37. Canton R., Akova M., Carmeli Y. i wsp.: Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 413-31.
 38. Leavitt A., Chmelnitsky I., Ofek I. i wsp.: Plasmid pKpQIL encoding KPC-3 and TEM-1 confers carbapenem resistance in an extremely drug-resistant epidemic *Klebsiella pneumoniae* strain. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 243-8.
 39. Baraniak A., Grabowska A., Izdebski R. i wsp.: Molecular characteristics of KPC-producing *Enterobacteriaceae* at the early stage of their dissemination in Poland, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5493-9.
 40. Stoesser N., Phan H.T.T., Seale A.C. i wsp.: Genomic epidemiology of complex, multispecies, plasmid-borne *bla*_{KPC} carbapenemase in *Enterobacterales* in the United Kingdom from 2009 to 2014. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64.
 41. Mathers A.J., Stoesser N., Sheppard A.E. i wsp.: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* at a single institution: insights into endemicity from whole-genome sequencing. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 1656-63.
 42. Pitout J.D., Nordmann P., Poirel L.: Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(10): 5873-84.
 43. Chen L., Mathema B., Pitout J.D. i wsp.: Epidemic *Klebsiella pneumoniae* ST258 is a hybrid strain. *MBio* 2014; 5: e01355-14.
 44. Qi Y., Wei Z., Ji S., i wsp.: ST11, the dominant clone of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 307-12.
 45. Breurec S., Guessenn N., Timinouni M. i wsp.: *Klebsiella pneumoniae* resistant to third-generation cephalosporins in five African and two Vietnamese major towns: multiclonal population structure with two major international clonal groups, CG15 and CG258. *Clin Microbiol Infect* 2012.
 46. Navon-Venezia S., Leavitt A., Schwaber M.J. i wsp.: First report on a hyperepidemic clone of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 818-20.
 47. Nordmann P., Cuzon G., Naas T.: The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 228-36.
 48. Peirano G., Chen L., Kreiswirth B.N. i wsp.: Emerging antimicrobial-resistant high-risk *Klebsiella pneumoniae* clones ST307 and ST147. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64.
 49. Rossi M., Chatenoud L., Gona F. i wsp.: Characteristics and clinical implications of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* colonization and infection, Italy. *Emerg Infect Dis* 2021; 27: 1416-26.
-

50. Bonnin R.A., Jousset A.B., Chiarelli A. i wsp.: Emergence of new non-clonal group 258 high-risk clones among *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolates, France. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 1212-20.
51. Villa L., Feudi C., Fortini D. i wsp.: Diversity, virulence, and antimicrobial resistance of the KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* ST307 clone. *Microb Genom* 2017; 3: e000110.
52. Baraniak A., Izdebski R., Herda M. i wsp.: Emergence of *Klebsiella pneumoniae* ST258 with KPC-2 in Poland. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4565-7.
53. Baraniak A., Izdebski R., Zabicka D. i wsp.: Multiregional dissemination of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258/ST512 genotypes in Poland, 2010-14. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1610-6.
54. Machulska M., Baraniak A., Zak I. i wsp.: KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 in a Children's Hospital in Poland. *Pol J Microbiol* 2017; 66: 401-4.
55. Rawson T.M., Ming D., Ahmad R. i wsp.: Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2020; 18: 409-10.
56. Knight G.M., Glover R.E., McQuaid C.F. i wsp.: Antimicrobial resistance and COVID-19: intersections and implications. *eLife* 2021; 10.
57. Rodriguez-Bano J., Rossolini G.M., Schultsz C. i wsp.: Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2021; 115: 1122-9.
58. Yamano Y.: In vitro activity of cefiderocol against a broad range of clinically important Gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 2019; 69: S544-S51.
59. Mushtaq S., Sadouki Z., Vickers A. i wsp.: In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64.
60. Poirel L., Sadek M., Nordmann P.: Contribution of PER-type and NDM-type β -lactamases to cefiderocol resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65: e0087721.
61. Yahav D., Giske C.G., Gramatniece A. i wsp.: New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev* 2020; 34.
62. Brem J., Panduwawala T., Hansen J.U. i wsp.: Imitation of β -lactam binding enables broad-spectrum metallo- β -lactamase inhibitors. *Nat Chem* 2022; 14: 15-24.
63. Mojica M.F., Humphries R., Lipuma J.J. i wsp.: Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update. *JAC-antimicrobial resistance* 2022; 4: dlac040.
64. Dortet L., Poirel L., Nordmann P.: Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 249856.
65. Wu W., Feng Y., Tang G. i wsp.: NDM metallo- β -lactamases and their bacterial producers in health care settings. *Clin Microbiol Rev* 2019; 32.
66. Tzouveleki L.S., Markogiannakis A., Psychogiou M. i wsp.: Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 682-707.
67. Yong D., Toleman M.A., Giske C.G. 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: 5046-54.
68. Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R. i wsp.: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 597-602.

-
69. Bavaro D.F., Belati A., Diella L. i wsp.: Prompt and appropriate antimicrobial therapy improves outcomes of NDM-producing and KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in patients hospitalized for COVID-19: a comparative retrospective case-series. *Antibiotics* 2022; 11.
 70. Tato M., Morosini M., Garcia L. i wsp.: Carbapenem heteroresistance in VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates belonging to the same clone: consequences for routine susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 4089-93.
 71. Loli A., Tzouvelekis L.S., Tzelepi E. i wsp.: Sources of diversity of carbapenem resistance levels in *Klebsiella pneumoniae* carrying *bla*VIM-1. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 669-72.
 72. Makena A., Brem J., Pfeffer I. i wsp.: Biochemical characterization of New Delhi metallo- β -lactamase variants reveals differences in protein stability. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 463-9.
 73. Ghaly T.M., Gillings M.R., Penesyán A. i wsp.: The natural history of integrons. *Microorganisms* 2021; 9.
 74. Toleman M.A., Vinodh H., Sekar U. i wsp.: *bla*_{VIM-2}-harboring integrons isolated in India, Russia, and the United States arise from an ancestral class 1 integron predating the formation of the 3' conserved sequence. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2636-8.
 75. Liebert C.A., Hall R.M., Summers A.O.: Transposon Tn21, flagship of the floating genome. *Microbiol Mol Biol Rev* 1999; 63: 507-22.
 76. Papagiannitsis C.C., Izdebski R., Baraniak A. i wsp.: Survey of metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae colonizing patients in European ICUs and rehabilitation units, 2008-11. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1981-8.
 77. Tato M., Coque T.M., Baquero F. i wsp.: Dispersal of carbapenemase *bla*VIM-1 gene associated with different Tn402 variants, mercury transposons, and conjugative plasmids in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 320-7.
 78. Samuelsen O., Toleman M.A., Hasseltvedt V. i wsp.: Molecular characterization of VIM-producing *Klebsiella pneumoniae* from Scandinavia reveals genetic relatedness with international clonal complexes encoding transferable multidrug resistance. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1811-6.
 79. Hasan C.M., Turlej-Rogacka A., Vatopoulos A.C. i wsp.: Dissemination of *bla*VIM in Greece at the peak of the epidemic of 2005-2006: clonal expansion of *Klebsiella pneumoniae* clonal complex 147. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 34-7.
 80. Izdebski R., Baraniak A., Żabicka D. i wsp.: VIM/IMP carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Poland: epidemic *Enterobacter hormaechei* and *Klebsiella oxytoca* lineages. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2675-81.
 81. Toleman M.A., Spencer J., Jones L. i wsp.: *bla*NDM-1 is a chimera likely constructed in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2773-6.
 82. Poirel L., Bonnin R.A., Boulanger A. i wsp.: Tn125-related acquisition of *bla*NDM-like genes in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1087-9.
 83. Dortet L., Nordmann P., Poirel L.: Association of the emerging carbapenemase NDM-1 with a bleomycin resistance protein in *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1693-7.
 84. Jain A., Hopkins K.L., Turton J. i wsp.: NDM carbapenemases in the United Kingdom: an analysis of the first 250 cases. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1777-84.
 85. Poirel L., Dortet L., Bernabeu S. i wsp.: Genetic features of *bla*NDM-1-positive *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5403-7.
 86. Walsh T.R., Weeks J., Livermore D.M. i wsp.: Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 355-62.
 87. Sonnevend A., Al Baloushi A., Ghazawi A. i wsp.: Emergence and spread of NDM-1 producer *Enterobacteriaceae* with contribution of IncX3 plasmids in the United Arab Emirates. *J Med Microbiol* 2013; 62: 1044-50.
-

88. Bonnin R.A., Poirel L., Carattoli A. i wsp.: Characterization of an IncFII plasmid encoding NDM-1 from *Escherichia coli* ST131. *PLoS One* 2012; 7: e34752.
89. 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 *bla*NDM-1 gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1203-7.
90. McGann P., Hang J., Clifford R.J. i wsp.: Complete sequence of a novel 178-kilobase plasmid carrying *bla*NDM-1 in a *Providencia stuartii* strain isolated in Afghanistan. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1673-9.
91. Studentova V., Dobiasova H., Hedlova D. i wsp.: Complete nucleotide sequences of two NDM-1-encoding plasmids from the same sequence type 11 *Klebsiella pneumoniae* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 1325-8.
92. Baraniak A., Izdebski R., Fiett J. i wsp.: NDM-producing *Enterobacteriaceae* in Poland, 2012-14: inter-regional outbreak of *Klebsiella pneumoniae* ST11 and sporadic cases. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 85-91.
93. Vatopoulos A.: High rates of metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece - a review of the current evidence. *Euro Surveill* 2008; 13: pii:8023.
94. Miriagou V., Douzinas E.E., Papagiannitsis C.C. i wsp.: Emergence of *Serratia liquefaciens* and *Klebsiella oxytoca* with metallo- β -lactamase-encoding IncW plasmids: further spread of the *bla*VIM-1-carrying integron In-e541. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 540-1.
95. Rodrigues C., Desai S., Passet V. i wsp.: Genomic evolution of the globally disseminated multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal group 147. *Microb Genom* 2022; 8.
96. Oteo J., Ortega A., Bartolome R. i wsp.: Prospective multicenter study of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3406-12.
97. Castanheira M., Deshpande L.M., Mathai D. i wsp.: Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing *Enterobacteriaceae* in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1274-8.
98. Livermore D.M., Walsh T.R., Toleman M. i wsp.: Balkan NDM-1: escape or transplant? *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 164.
99. Struelens M.J., Monnet D.L., Magiorakos A.P. i wsp.: New Delhi metallo- β -lactamase 1-producing *Enterobacteriaceae*: emergence and response in Europe. *Euro Surveill* 2010; 15.
100. Lo S., Lolom I., Goldstein V. i wsp.: Simultaneous hospital outbreaks of New Delhi metallo- β -lactamase-producing *Enterobacterales* unraveled using whole-genome sequencing. *Microbiology spectrum* 2022; 10: e0228721.
101. Hopkins K.L., Ellaby N., Ellington M.J. i wsp.: Diversity of carbapenemase-producing *Enterobacterales* in England as revealed by whole-genome sequencing of isolates referred to a national reference laboratory over a 30-month period. *J Med Microbiol* 2022; 71.
102. Martin M.J., Corey B.W., Sannio F. i wsp.: Anatomy of an extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak in Tuscany, Italy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 118.
103. Heiden S.E., Hubner N.O., Bohnert J.A. i wsp.: A *Klebsiella pneumoniae* ST307 outbreak clone from Germany demonstrates features of extensive drug resistance, hypermucoviscosity, and enhanced iron acquisition. *Genome medicine* 2020; 12: 113.
104. Markovska R., Stoeva T., Boyanova L. i wsp.: Multicentre investigation of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Bulgarian hospitals - interregional spread of ST11 NDM-1-producing *K. pneumoniae*. *Infect Genet Evol* 2019; 69: 61-7.
105. Voulgari E., Gartzonika C., Vrioni G. i wsp.: The Balkan region: NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 clonal strain causing outbreaks in Greece. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2091-7.

106. Savov E., Politi L., Spanakis N. i wsp.: NDM-1 hazard in the Balkan states: evidence of the first outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Bulgaria. *Microb Drug Resist* 2018; 24: 253-9.
107. Di Pilato V., Henrici De Angelis L., Aiezza N. i wsp.: Resistome and virulome accretion in an NDM-1-producing ST147 sub-lineage of *Klebsiella pneumoniae* associated with an outbreak in Tuscany, Italy: a genotypic and phenotypic characterisation. *The Lancet Microbe* 2022; 3: e224-e34.
108. Sekowska A., Gospodarek E., Kruszynska E. i wsp.: First isolation of metallo- β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* strain in Poland. *Anestezjol Intens Ter* 2010; 42: 27-30.
109. Baraniak A., Machulska M., Zabicka D. i wsp.: Towards endemicity: large-scale expansion of the NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 lineage in Poland, 2015-16. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 3199-204.
110. Izdebski R., Bojarska K., Baraniak A. i wsp.: NDM-1- or OXA-48-producing Enterobacteriaceae colonising Polish tourists following a terrorist attack in Tunis, March 2015. *Euro Surveill* 2015; 20.
111. Biedrzycka M., Urbanowicz P., Guzek A. i wsp.: Dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST147 NDM-1 in Poland, 2015-19. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: 2538-45.
112. Izdebski R., Sitkiewicz M., Urbanowicz P. i wsp.: Genomic background of the *Klebsiella pneumoniae* NDM-1 outbreak in Poland, 2012-18. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 3156-62.
113. Biedrzycka M., Izdebski R., Urbanowicz P. i wsp.: MDR carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* of the hypervirulence-associated ST23 clone in Poland, 2009-19. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 3367-75.
114. Lan P., Jiang Y., Zhou J. i wsp.: A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 25: 26-34.
115. Wyres K.L., Nguyen T.N.T., Lam M.M.C. i wsp.: Genomic surveillance for hypervirulence and multi-drug resistance in invasive *Klebsiella pneumoniae* from South and Southeast Asia. *Genome medicine* 2020; 12: 11.
116. Izdebski R., Biedrzycka M., Urbanowicz P. i wsp.: Multiple secondary outbreaks of NDM-producing *Enterobacter hormaechei* in the context of endemic NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 1561-9.
117. Poirel L., Naas T., Nordmann P.: Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 24-38.
118. Evans B.A., Amyes S.G.: OXA β -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 241-63.
119. Poirel L., Potron A., Nordmann P.: OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1597-606.
120. Boyd S.E., Holmes A., Peck R. i wsp.: OXA-48-like β -lactamases: global epidemiology, treatment options, and development pipeline. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66: e0021622.
121. Pitout J.D.D., Peirano G., Kock M.M. i wsp.: The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases. *Clin Microbiol Rev* 2019; 33.
122. Antonelli A., D'Andrea M.M., Vaggelli G. i wsp.: OXA-372, a novel carbapenem-hydrolysing class D β -lactamase from a *Citrobacter freundii* isolated from a hospital wastewater plant. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2749-56.
123. Bogaerts P., Naas T., Saegeman V. i wsp.: OXA-427, a new plasmid-borne carbapenem-hydrolysing class D β -lactamase in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2469-77.
124. Literacka E., Izdebski R., Baraniak A. i wsp.: *Proteus mirabilis* producing the OXA-58 carbapenemase in Poland. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63.
125. Bonnin R.A., Jousset A.B., Gauthier L. i wsp.: First occurrence of the OXA-198 carbapenemase in Enterobacterales. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64.

126. Bonnin R.A., Girlich D., Jousset A.B. i wsp.: A single *Proteus mirabilis* lineage from human and animal sources: a hidden reservoir of OXA-23 or OXA-58 carbapenemases in Enterobacterales. *Scientific reports* 2020; 10: 9160.
127. Leski T.A., Bangura U., Jimmy D.H. i wsp.: Identification of *bla*_{OXA-51}-like, *bla*_{OXA-58}, *bla*_{DIM-1'} and *bla*_{VIM} carbapenemase genes in hospital *Enterobacteriaceae* isolates from Sierra Leone. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 2435-8.
128. Poirel L., Heritier C., Tolun V. i wsp.: Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 15-22.
129. Potron A., Poirel L., Rondinaud E. i wsp.: Intercontinental spread of OXA-48 β -lactamase-producing Enterobacteriaceae over a 11-year period, 2001 to 2011. *Euro Surveill* 2013; 18.
130. Tacao M., Araujo S., Vendas M. i wsp.: *Shewanella* species as the origin of *bla*_{OXA-48} genes: insights into gene diversity, associated phenotypes and possible transfer mechanisms. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51: 340-8.
131. Frenk S., Rakovitsky N., Kon H. i wsp.: OXA-900, a novel OXA sub-family carbapenemase identified in *Citrobacter freundii*, evades detection by commercial molecular diagnostics tests. *Microorganisms* 2021; 9.
132. Dabos L., Jousset A.B., Bonnin R.A. i wsp.: Genetic and biochemical characterization of OXA-535, a distantly related OXA-48-like β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62.
133. Bonnin R.A., Bernabeu S., Emeraud C. i wsp.: Susceptibility of OXA-48-producing Enterobacterales to imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam and ceftazidime/avibactam. *Int J Antimicrob Agents* 2022; 60: 106660.
134. Oueslati S., Nordmann P., Poirel L.: Heterogeneous hydrolytic features for OXA-48-like β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1059-63.
135. Dortet L., Oueslati S., Jeannot K. i wsp.: Genetic and biochemical characterization of OXA-405, an OXA-48-type extended-spectrum β -lactamase without significant carbapenemase activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3823-8.
136. Poirel L., Bonnin R.A., Nordmann P.: Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 559-62.
137. Cremanns M., Lange F., Gatermann S.G. i wsp.: Effect of sigma E on carbapenem resistance in OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 1578-85.
138. Potron A., Nordmann P., Rondinaud E. i wsp.: A mosaic transposon encoding OXA-48 and CTX-M-15: towards pan-resistance. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 476-7.
139. Carrer A., Poirel L., Eraksoy H. i wsp.: Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2950-4.
140. Lumbreras-Iglesias P., Rodicio M.R., Valledor P. i wsp.: High-level carbapenem resistance among OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* with functional OmpK36 alterations: maintenance of ceftazidime/avibactam susceptibility. *Antibiotics* 2021; 10.
141. Hoyos-Mallecot Y., Naas T., Bonnin R.A. i wsp.: OXA-244-producing *Escherichia coli* isolates, a challenge for clinical microbiology laboratories. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61.
142. Aubert D., Naas T., Heritier C. i wsp.: Functional characterization of IS1999, an IS4 family element involved in mobilization and expression of β -lactam resistance genes. *J Bacteriol* 2006; 188: 6506-14.
143. Izdebski R., Baraniak A., Zabicka D. i wsp.: Enterobacteriaceae producing OXA-48-like carbapenemases in Poland, 2013-January 2017. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 620-5.
144. Potron A., Nordmann P., Poirel L.: Characterization of OXA-204, a carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 633-6.
145. Potron A., Nordmann P., Lafeuille E. i wsp.: Characterization of OXA-181, a carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4896-9.

-
146. Potron A., Rondinaud E., Poirel L. i wsp.: Genetic and biochemical characterisation of OXA-232, a carbapenem-hydrolysing class D β -lactamase from Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 325-9.
 147. Potron A., Poirel L., Nordmann P.: Derepressed transfer properties leading to the efficient spread of the plasmid encoding carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(1): 467-71.
 148. Liu Y., Feng Y., Wu W., i wsp.: First report of OXA-181-producing *Escherichia coli* in China and characterization of the isolate using whole-genome sequencing. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5022-5.
 149. Skalova A., Chudejova K., Rotova V. i wsp.: Molecular characterization of OXA-48-like-producing *Enterobacteriaceae* in the Czech Republic and evidence for horizontal transfer of pOXA-48-like plasmids. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61.
 150. Dortet L., Poirel L., Al Yaqoubi F. i wsp.: NDM-1, OXA-48 and OXA-181 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Sultanate of Oman. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E144-8.
 151. Villa L., Carattoli A., Nordmann P. i wsp.: Complete sequence of the IncT-type plasmid pT-OXA-181 carrying the *bla*_{OXA-181} carbapenemase gene from *Citrobacter freundii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1965-7.
 152. Beyrouthy R., Robin F., Delmas J. i wsp.: IS1R-mediated plasticity of IncL/M plasmids leads to the insertion of *bla*_{OXA-48} into the *Escherichia coli* chromosome. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 3785-90.
 153. Turton J.F., Doumith M., Hopkins K.L. i wsp.: Clonal expansion of *Escherichia coli* ST38 carrying a chromosomally integrated OXA-48 carbapenemase gene. *J Med Microbiol* 2016; 65: 538-46.
 154. Emeraud C., Girlich D., Bonnin R.A. i wsp.: Emergence and polyclonal dissemination of OXA-244-producing *Escherichia coli*, France. *Emerg Infect Dis* 2021; 27: 1206-10.
 155. Djahmi N., Dunyach-Remy C., Pantel A. i wsp.: Epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii* in Mediterranean countries. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 305784.
 156. Oteo J., Saez D., Bautista V. i wsp.: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 6344-7.
 157. Kaase M., Schimanski S., Schiller R. i wsp.: Multicentre investigation of carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in German hospitals. *Int J Med Microbiol* 2016; 306: 415-20.
 158. Hendrickx A.P.A., Landman F., de Haan A. i wsp.: *bla*_{OXA-48}-like genome architecture among carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the Netherlands. *Microb Genom* 2021; 7.
 159. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S. i wsp.: Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 152-5.
 160. Sanz M.B., De Belder D., de Mendieta J.M. i wsp.: Carbapenemase-producing extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* from Argentina: clonal diversity and predominance of hyperepidemic clones CC10 and CC131. *Front Microbiol* 2022; 13: 830209.
 161. Abdelaziz M.O., Bonura C., Aleo A. i wsp.: OXA-163-producing *Klebsiella pneumoniae* in Cairo, Egypt, in 2009 and 2010. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2489-91.
 162. Jayol A., Poirel L., Dortet L. i wsp.: National survey of colistin resistance among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and outbreak caused by colistin-resistant OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*, France, 2014. *Euro Surveill* 2016; 21.
 163. Cuzon G., Ouanich J., Gondret R. i wsp.: Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2420-3.
 164. Kovacs K., Nyul A., Mestyan G. i wsp.: Emergence and interhospital spread of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* ST395 clone in Western Hungary. *Infect Dis (Lond)* 2017; 49: 231-3.
-

165. Palmieri M., D'Andrea M.M., Pelegrin A.C. i wsp.: Genomic epidemiology of carbapenem- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from Serbia: predominance of ST101 strains carrying a novel OXA-48 plasmid. *Front Microbiol* 2020; 11: 294.
 166. Lazaro-Perona F., Dahdouh E., Sotillo A. i wsp.: Dissemination of a single ST11 clone of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* within a large polyclonal hospital outbreak determined by genomic sequencing. *Microb Genom* 2022; 8.
 167. Majewski P., Wieczorek P., Sacha P.T. i wsp.: Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* ST89 infection in Poland. *Int J Infect Dis* 2014; 25: 107-9.
-

4. Metody wykrywania karbapenemaz u pałeczek *Enterobacterales*

4.1. Wynik oznaczenia lekowrażliwości – znaczenie w badaniach przesiewowych

Szczepy *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy najczęściej charakteryzują się wysokim poziomem oporności na karbapenemy, ale występują także szczepy produkujące karbapenemazy, dla których MIC karbapenemów mieści się w zakresie ustalonym dla szczepów wrażliwych [1-5]. Oporność na karbapenemy nie zawsze jest wynikiem aktywności karbapenemazy, lecz może być spowodowana zwiększoną ekspresją β -laktamaz ESBL i/lub AmpC oraz zmianami w przepuszczalności osłon komórkowych. Na podstawie wyniku lekowrażliwości nie można jednoznacznie wnioskować odnośnie wytwarzania karbapenemazy przez badany szczep bakterii. Oznaczenie lekowrażliwości drobnoustroju wykonuje się przede wszystkim w celach terapeutycznych, niemniej jednak wynik wrażliwości szczepu na karbapenemy wykorzystuje się także w badaniach przesiewowych, w celu wytypowania szczepów podejrzanych o wytwarzanie karbapenemazy.

Zgodnie z informacjami zawartymi w rekomendacjach EUCAST [5], spośród wszystkich karbapenemów stosowanych w leczeniu, największą rolę w badaniach przesiewowych odgrywa meropenem, bowiem zaobserwowano, iż obniżona wrażliwość szczepu na meropenem najlepiej koreluje z obecnością karbapenemazy. EUCAST zaproponował, tak zwane, kryteria przesiewowe dla meropenemu (MIC $>0,125$ mg/L; średnica strefy zahamowania wzrostu <28 mm wokół krążka zawierającego 10 μ g meropenemu), na podstawie których należy kierować szczepy do badań na obecność karbapenemazy (Tabela 7). Zgodnie z tymi zaleceniami, diagnostykę w kierunku karbapenemaz należy wykonywać dla wszystkich szczepów, dla których MIC meropenemu wynosi $>0,125$ mg/L lub strefa zahamowania wzrostu wynosi <28 mm, w tym dla wszystkich szczepów ze strefą zahamowania wzrostu <25 mm, natomiast jeśli strefa zahamowania wzrostu wynosi 25-27 mm, wówczas do badania należy kierować szczepy wykazujące oporność na piperacylinę-tazobaktam i/lub temocylinę. Warto nadmienić, iż oporność na temocylinę ma znaczenie wyłącznie diagnostyczne, ponieważ antybiotyk ten nie jest zarejestrowany w Polsce do stosowania w leczeniu. Należy podkreślić, iż wartości przesiewowe zaproponowane przez EUCAST są niższe, aniżeli wartości graniczne przyjęte dla kategoryzacji szczepów na wrażliwe (W) i odporne (O), poza tym nie wszystkie szczepy spełniające kryteria przesiewowe dla meropenemu są producentami karbapenemazy, albowiem jak wspomniano wcześniej, za obniżoną wrażliwość bakterii na ten antybiotyk, mogą odpowiadać inne mechanizmy oporności.

Drugim antybiotykiem, który według EUCAST może być stosowany w badaniach przesiewowych jest ertapenem. Dla tego antybiotyku EUCAST także zaproponował wartości przesiewowe. Wykorzystanie ertapenemu w badaniach przesiewowych charakteryzuje się bardzo dużą czułością, ale niestety bardzo niską swoistością. Dlatego, zastosowanie ertapenemu jako testu przesiewowego, w opinii KORLD, nie jest najlepszym wyborem, ponieważ u pewnego odsetka szczepów, głównie *Klebsiella* spp. i *Enterobacter* spp., obniżona wrażliwość lub oporność na ertapenem, przy zachowaniu wrażliwości na imipenem i meropenem, nie jest spowodowana działaniem karbapenemazy, ale jest wynikiem obecności innych mechanizmów oporności.

Stosowanie imipenemu nie jest zalecane w badaniach przesiewowych ze względu na brak wyraźnej granicy pomiędzy wartościami MIC/strefy zahamowania wzrostu dla szczepów dzikich i szczepów wytwarzających karbapenemazy [5].

Tabela 7. Kliniczne wartości graniczne oraz wartości przesiewowe meropenemu oraz ertapenemu na podstawie rekomendacji EUCAST [5]

Karbapenem	MIC (mg/L)		strefa zahamowania wzrostu (mm); krążek 10 µg	
	Wartość graniczna dla szczepów wrażliwych	Wartość przesiewowa	Wartość graniczna dla szczepów wrażliwych	Wartość przesiewowa
Meropenem	≤2	>0,125	≥22	<25
				25-27 ¹
Ertapenem	≤0,5	>0,125	≥25	<25

¹ w przypadku, gdy średnica strefy zahamowania wzrostu wynosi 25-27 (mm) do badań w kierunku CPE należy kierować szczepy odporne na piperacylinę-tazobaktam i/lub temocylinę.

Jednym z podstawowych zadań, niezwykle złożonej i trudnej diagnostyki mikrobiologicznej, jest jak najszybsze wykrycie i identyfikacja rodzaju karbapenemazy w szczepach bakteryjnych wyizolowanych z zakażeń lub nosicielstwa jelitowego lub bezpośrednio w materiale pobranym od pacjenta. W przypadku pałeczek *Enterobacterales*, rutynowa diagnostyka mikrobiologiczna koncentruje się głównie na wykryciu i identyfikacji kilku nabytych karbapenemaz, takich jak: NDM, VIM, IMP, KPC oraz OXA-48, tzw. „big five”, które u tych bakterii wykrywane są najczęściej [1-3].

W ciągu ostatniej dekady opracowano i wprowadzono do diagnostyki mikrobiologicznej wiele różnych metod, testów oraz systemów automatycznych, umożliwiających wiarygodne wykrywanie karbapenemaz. W rutynowych laboratoriach mikrobiologicznych największe znaczenie mają szybkie testy oraz systemy automatyczne, dzięki którym w krótkim czasie i w łatwy sposób można otrzymać wiarygodny wynik. Aktualnie dostępne metody umożliwiają diagnostykę karbapenemaz na różnym poziomie dokładności/ogólności i pozwalają na opracowanie schematu diagnostycznego dostosowanego do potrzeb i możliwości każdego laboratorium mikrobiologicznego. Optymalny schemat diagnostyczny powinien obejmować izolację i identyfikację gatunkową szczepu bakteryjnego oraz określenie rodzaju wykrytej karbapenemazy. Niezwykle istotne znaczenie ma czas trwania badania, ponieważ szybkie wykrycie szczepu wytwarzającego karbapenemazę lub stwierdzenie obecności karbapenemazy w materiale pobranym od pacjenta ma ogromne znaczenie zarówno w postępowaniu terapeutycznym, jak również w podejmowaniu właściwych działań prewencyjnych, mających na celu ograniczenie rozprzestrzeniania się tych niezwykle niebezpiecznych szczepów bakterii. Dostępne są metody, na przykład kasetkowy test immunochromatograficzny oraz niektóre metody molekularne, które umożliwiają jednoznaczne określenie rodzaju karbapenemazy, nawet w ciągu kilkunastu lub kilkadziesiąt minut. Nie zawsze jednak zastosowanie wspomnianych testów jest możliwe, chociażby z przyczyn ekonomicznych danego laboratorium, szczególnie w badaniach przesiewowych, w których zazwyczaj badaniu podlega duża liczba próbek. Dlatego, we wstępnych badaniach przesiewowych bardzo ważną rolę odgrywają testy skринingowe, takie jak CIM (Carbapenem Inactivation Method) oraz CarbaNP, które przy niewielkich nakładach finansowych, zapewniają wiarygodną identyfikację szczepów wytwarzających karbapenemazy. Dobrym uzupełnieniem badań wstępnych wykonanych z użyciem wspomnianych dwóch testów skринingowych może być jednoczesne wykonanie badania metodą dyfuzyjno-krążkową, która wskaże, jaki rodzaj karbapenemazy prawdopodobnie występuje w badanym szczepie bakterii. Jeśli laboratorium dysponuje odpowiednimi środkami, już na etapie badania przesiewowego, może zastosować metodę immunochromatograficzną lub

molekularną, co niewątpliwie skróci tok diagnostyczny, a tym samym czas oczekiwania na ostateczny wynik. Mimo, iż testy immunochromatograficzne i molekularne charakteryzują się wysoką czułością i, generalnie, umożliwiają one wykrywanie najczęstszych karbapenemaz występujących u pałeczek *Enterobacterales*, należy mieć świadomość, iż nie wykrywają one wszystkich wariantów tych enzymów. Z reguły, nie wykrywają one także karbapenemaz, należących do innych, rzadziej występujących rodzin, np. GES, IMI, FRI. W związku z tym, uzyskanie wyniku ujemnego, przy użyciu owych metod, nie jest definitywnym wykluczeniem obecności karbapenemazy w badanej próbce.

Wszystkie metody zaproponowane w niniejszym opracowaniu zajmują ważne miejsce w diagnostyce karbapenemaz, należy jednak mieć na uwadze i każdorazowo uwzględniać możliwości i ograniczenia stosowanych metod. Ostateczny wynik badania wymaga krytycznej oceny i weryfikacji przez wykwalifikowanego diagnostę laboratoryjnego.

W niniejszym opracowaniu zaproponowano kilka algorytmów wykrywania karbapenemaz, które przygotowano w oparciu o aktualnie dostępne metody i testy diagnostyczne. Jednakże, ze względu na pojawianie się coraz to nowych możliwości, każde laboratorium zobowiązane jest do aktualizowania zarówno wiedzy w tym zakresie, jak i stosowanego schematu diagnostycznego.

4.2. Metoda dyfuzyjno-krążkowa z użyciem krążków antybiogramowych oraz inhibitorów karbapenemaz

Metoda dyfuzyjno-krążkowa obejmuje trzy testy, umożliwiające jednoczesne badanie w kierunku karbapenemaz MBL, KPC i OXA-48:

- **DDST-EDTA** – double-disk synergy test, tzw. test zbliżeniowy z wykorzystaniem EDTA, wykonywany w kierunku karbapenemazy MBL [6]
- **CDT** – combined disk test, tzw. test kombinowany, wykonywany w kierunku karbapenemazy KPC [7]
- **TEM** – test z użyciem krążka antybiogramowego, zawierającego temocylinę wykonywany w kierunku karbapenemazy OXA-48 [8, 9].

Ogólne zasady wykonania i interpretacji testów w metodzie dyfuzyjno-krążkowej

- Wszystkie trzy testy: DDST-EDTA, CDT oraz TEM wykonuje się na jednej szalce Petriego, zawierającej podłoże Mueller-Hinton agar posiane świeżą zawiesiną szczepu badanego o gęstości 0,5 McF. Posiew wykonuje się przy użyciu wymazówki bawełnianej, analogicznie jak przy wykonywaniu antybiogramu.
- Na powierzchni posianego agaru należy ułożyć, w określonej konfiguracji, krążki antybiogramowe zawierające: imipenem (10 µg), ceftazydim (30 µg), meropenem (10 µg) i temocylinę (30 µg) oraz krążki zawierające inhibitory karbapenemaz: kwas fenylboronowy (20 µl, roztwór o stężeniu 15 mg/L) oraz EDTA (10 µl, roztwór o stężeniu 0,5M, pH 7,3-7,5) (Ryc. 1).
- Płytkę należy inkubować przez noc w cieplarni laboratoryjnej, w temp. 35°C ± 2°C.
- Odczyt i interpretacja wyników odbywa się na podstawie pomiaru stref zahamowania wzrostu wokół krążków antybiogramowych (CDT, TEM), natomiast w przypadku DDST-EDTA na podstawie wykazania wpływu inhibitora na wielkość stref zahamowania wzrostu wokół imipenemu i ceftazydymu.

4.2.1. DDST-EDTA (double-disk synergy test, test zbliżeniowy, test synergii) - badanie w kierunku MBL [6]

W teście wykorzystuje się krążki zawierające imipenem (10 µg), ceftazydym (30 µg) oraz krążek zawierający 10 µl EDTA (roztwór o stężeniu 0,5M, pH 7,3-7,5). Wszystkie krążki układa się w jednej linii w odległości 2 cm pomiędzy środkami krążków, przy czym krążek z EDTA zajmuje pozycję centralną (Ryc. 1). EDTA wiąże jony cynku, znajdujące się w centrum aktywnym metalo-β-laktamaz, które są niezbędne do hydrolizy pierścienia β-laktamowego, co w efekcie prowadzi do zahamowania aktywności hydrolitycznej karbapenemazy.

Podczas odczytu testu należy zwrócić uwagę na wielkość i kształt stref zahamowania wzrostu wokół krążków zawierających imipenem i ceftazydym. Wyraźne powiększenie strefy zahamowania wzrostu widoczne od strony inhibitora, często wraz z charakterystycznym jej rozszerzeniem, jest fenotypem typowym dla szczepów wytwarzających MBL (Ryc. 1). Taki fenotyp jednoznacznie potwierdza obecność metaloenzymu w badanym szczepie bakterii. Jednakże, dla szczepów wytwarzających MBL obserwuje się bardzo dużą różnorodność fenotypów, niekiedy są one trudne do jednoznacznej interpretacji. W niektórych szczepach MBL-dodatnich, wpływ inhibitora na aktywność metaloenzymu bakteryjnego może być bardzo delikatny, widoczny tylko jako dyskretne przejaśnienie, występujące pomiędzy krążkiem zawierającym antybiotyk, a krążkiem nasączonym EDTA. W przypadku szczepów bardzo opornych lub w szczepach wytwarzających także inny rodzaj karbapenemazy, fenotyp MBL może nie być widoczny, wówczas zaleca się powtórzenie testu z krążkami ułożonymi w odległości 1,5 cm, pomiędzy środkami krążków, co niekiedy pozwala uzyskać fenotyp typowy dla producentów MBL. W niektórych szczepach, strefy zahamowania wzrostu wokół krążków z antybiotykami mogą być stosunkowo duże, a ewentualne powiększenie i rozszerzenie strefy od strony inhibitora ledwo zauważalne.

W zdecydowanej większości przypadków, prawidłowa interpretacja otrzymanego fenotypu MBL nie nastręcza trudności. Typowy fenotyp MBL jednoznacznie wskazuje na obecność karbapenemazy MBL w badanym szczepie. Niemniej jednak, dla wszystkich szczepów, dla których uzyskano fenotyp wątpliwy, trudny do jednoznacznej interpretacji, należy wykonać badanie przy użyciu innej metody. W przypadku wyników wątpliwych wynik testu należy interpretować jako podejrzenie karbapenemazy MBL, a w celu ostatecznego wnioskowania odnośnie występowania karbapenemazy lub jej braku w badanym szczepie bakterii należy wykonać badanie inną metodą.

4.2.2. CDT (combined disk test, tzw. test kombinowany) - badanie w kierunku KPC

W teście CDT wykorzystuje się dwa krążki antybiogramowe, zawierające meropenem (MEM, 10 µg), przy czym na jeden z nich należy nanieść 20 µl kwasu fenyloboronowego o stężeniu 15 mg/L (MEM/K). Krążki można ułożyć w dowolnej odległości od siebie, nie mniejszej jednak niż 3 cm pomiędzy środkami krążków (Ryc. 1). Po całonocnej inkubacji dokonuje się odczytu i interpretacji uzyskanych wyników. Odczyt testu polega na zmierzeniu stref zahamowania wzrostu wokół obu krążków. Dla pałeczek *Enterobacterales* test CDT interpretuje się jako dodatni, gdy średnica strefy zahamowania wzrostu wokół krążka zawierającego meropenem i inhibitor jest przynajmniej o 4 mm większa od strefy wokół krążka zawierającego sam meropenem. W przypadku pałeczek niefermentujących, *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp., test CDT interpretuje się jako dodatni, gdy średnica strefy zahamowania wzrostu wokół krążka zawierającego meropenem i inhibitor jest przynajmniej o 7 mm większa od strefy wokół krążka zawierającego sam meropenem. Należy pamiętać, iż kwas fenyloboronowy jest nie tylko inhibitorem karbapenemazy KPC, ale także cefalosporynaz AmpC, z tego powodu pozytywny wynik testu nie jest jednoznacznym stwierdzeniem występowania karbapenemazy KPC w badanym szczepie, a jedynie sugeruje jej występowanie, co ostatecznie należy zweryfikować inną metodą.

4.2.3. TEM - test z użyciem krążka antybiogramowego zawierającego temocylinę - badanie w kierunku OXA-48, test stosowany wyłącznie dla pałeczek *Enterobacterales*

Cechą charakterystyczną wszystkich szczepów *Enterobacterales*, wytwarzających karbapenemazę OXA-48, jest wysoki poziom oporności na temocylinę, co jest wykorzystywane w badaniach przesiewowych. Wszystkie szczepy *Enterobacterales*, dla których MIC temocyliny wynosi >128 mg/L lub strefa zahamowania wzrostu wokół krążka antybiogramowego, zawierającego temocylinę (30 μ g) wynosi <11 mm, należy traktować jako szczepy podejrzane o wytwarzanie karbapenemazy OXA-48 (Ryc. 1). Warto podkreślić, iż odnosi się to przede wszystkim do szczepów, w których nie obserwuje się fenotypu typowego dla MBL lub KPC, ponieważ w szczepach wytwarzających te karbapenemazy oporność na temocylinę występuje bardzo często, podobnie jak u producentów ESBL i/lub AmpC, natomiast pałeczki *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp. wykazują naturalną oporność na ten antybiotyk. Z tego powodu, zastosowanie temocyliny jako testu przesiewowego, w celu wytypowania szczepów podejrzanych o wytwarzanie karbapenemazy OXA-48, charakteryzuje się wysoką czułością lecz bardzo niską swoistością. Ostatecznie, wykazanie oporności szczepu bakteryjnego na temocylinę jedynie wskazuje na konieczność wykonania dalszej diagnostyki w celu potwierdzenia lub wykluczenia karbapenemazy OXA-48, nie jest natomiast ostatecznym potwierdzeniem jej występowania w badanym szczepie.

4.2.4. Testy komercyjne wykorzystujące efekt zahamowania aktywności karbapenemazy przez inhibitor

Dostępne są komercyjne testy (MAST Diagnostica, Germany; Rosco Diagnostica A/S, Denmark; Liofilchem, Italy), zawierające odpowiednie zestawy krążków z antybiotykiem i/lub inhibitorem, które umożliwiają wykonanie oznaczenia w kierunku karbapenemaz KPC, MBL oraz OXA-48. Szczegółowe wskazówki dotyczące wykonania testu oraz interpretacji wyników są zawarte w ulotkach informacyjnych dołączonych do testów. Ogólnie, odczyt wyniku polega na pomiarze stref zahamowania wzrostu wokół poszczególnych krążków, a interpretacji dokonuje się poprzez porównanie wielkości stref zahamowania wzrostu wokół krążków zawierających karbapenem oraz karbapenem wraz z inhibitorem. O obecności karbapenemazy w badanym szczepie bakterii świadczy odpowiednio większa strefa zahamowania wzrostu wokół krążka zawierającego karbapenem i inhibitor w porównaniu do krążka zawierającego sam karbapenem. Jak wykazano, testy komercyjne Rosco i Mast charakteryzowały się niemal 100% czułością i bardzo wysoką swoistością (93%) w wykrywaniu karbapenemaz KPC i NDM, chociaż dla kilku szczepów otrzymano wyniki, które nieprawidłowo wskazywały na jednoczesne występowanie obu tych karbapenemaz. W przypadku karbapenemaz VIM oraz IMP czułość testów była znacznie niższa i wynosiła 50-58% [10]. W innych badaniach, czułość testów firmy Mast i Rosco wynosiła 86%, natomiast testu Liofilchem - 96%, jednakże w przypadku testu firmy Liofilchem najczęściej obserwowano także wyniki fałszywie dodatnie. Najwięcej problemów nastroczało wykrycie producentów karbapenemazy OXA-48 [10, 11].

Wykrywanie karbapenemaz KPC oraz MBL w oparciu o wykazanie wpływu inhibitora na obniżenie MIC karbapenemu jest możliwe także poprzez zastosowanie odpowiednio opracowanych pasków z gradientem stężeń karbapenemu, które dodatkowo zawierają inhibitor, najczęściej EDTA lub kwas boronowy. Poprzez obliczenie stosunku wartości MIC uzyskanej po stronie paska zawierającego karbapenem do wartości MIC uzyskanej po stronie paska zawierającego karbapenem i inhibitor wnioskuje się o obecności karbapenemazy. Na obecność MBL wskazuje także obecność tak zwanej strefy fantomowej, czyli charakterystycznego zniekształcenia elipsy zahamowania wzrostu. Czułość i swoistość pasków gradientowych (AB Biodisk, Sweden, obecnie bioMérieux) do wykrywania karbapenemazy KPC wynosiły odpowiednio 92% i 100%, natomiast pasków do wykrywania MBL - 94% i 95% [12, 71]. Zaobserwowano jednak, iż możliwe jest otrzymanie wyników fałszywie MBL-dodatnich w szczepach

wytwarzających niektóre warianty karbapenemazy typu OXA, na przykład OXA-10 i OXA-14 u *Enterobacterales* lub OXA-23-like u *A. baumannii*. Jak wykazano, wyniki fałszywie MBL-dodatnie były spowodowane wpływem inhibitora (EDTA), w obecności którego enzymy klasy D ulegały przekształceniu do mniej aktywnych form monomerycznych [12].

4.3. Systemy automatyczne

Od wielu lat w rutynowej diagnostyce mikrobiologicznej powszechnie wykorzystywane są systemy automatyczne, takie jak Phoenix BD (Becton Dickinson), Vitek 2 (bioMérieux) i MicroScan (Beckman Coulter), które przy użyciu kompatybilnych testów umożliwiają zarówno identyfikację drobnoustrojów, jak i oznaczenie lekowrażliwości [13, 14]. Współdziałają one z programami eksperckimi, które na podstawie wyników lekowrażliwości generują informację o możliwości występowania karbapenemazy w badanym izolacie bakterii. Wydane ostrzeżenie wskazuje na konieczność wykonania dalszej diagnostyki w kierunku ostatecznego potwierdzenia lub wykluczenia występowania karbapenemazy w badanym szczepie bakterii. W przypadku systemu Phoenix BD, opracowane w ostatnim czasie panele CPO detect, oprócz zestawu antybiotyków do oznaczenia lekowrażliwości, dodatkowo zawierają studzienki z antybiotykami β -laktamowymi z/bez inhibitorów β -laktamaz, które umożliwiają wykrycie karbapenemazy oraz określenie klasy karbapenemazy. W badaniach KORLD wykonanych dla pałeczek Enterobacterales, czułość/swoistość paneli CPO detect - NMIC-502 wynosiła: w zakresie wykrywania karbapenemaz - 99%/97%, natomiast w zakresie identyfikacji klasy karbapenemazy - 63%/99% (KPC), 89%/99% (MBL), 100%/97% (OXA-48).

4.4. Spektrometria mas

Wykrycie aktywności hydrolitycznej wszystkich najczęstszych karbapenemaz klasy A, B oraz D występujących u pałeczek *Enterobacterales* możliwe jest również przy wykorzystaniu spektrometrii mas, [71]. Dostępny jest komercyjny test MBT STAR-Carba IVD Kit kompatybilny z platformą Biotyper MALDI Bruker. Umożliwia on wykonanie badania odpowiednio z czystej hodowli bakteryjnej lub z dodatniej butelki do posiewów krwi. W czasie inkubacji materiału badanego z odczynnikiem zawierającym karbapenem, pierścień β -laktamowy antybiotyku ulega hydrolizie pod wpływem karbapenemazy obecnej w próbce badanej. Efekt hydrolizy karbapenemu jest analizowany i oceniany przez moduł MBT STAR[®] - BL IVD na podstawie widm masowych uzyskanych dla próbki badanej i kontrolnej. W literaturze opisano doskonałą czułość i swoistość wykrywania karbapenemaz przy wykorzystaniu spektrometrii mas, niemniej jednak, uzyskane wyniki wymagają dodatkowych badań w celu ostatecznego potwierdzenia rodzaju wykrytej karbapenemazy [15, 16]. W ostatnim czasie podejmowane są próby wykorzystania spektrometrii mas do identyfikacji klasy wykrytej karbapenemazy. Aktualnie dostępny jest moduł oprogramowania, który na podstawie obecności piku 11,109 m/z, wskazuje na obecność karbapenemazy KPC w szczepach *K. pneumoniae* i *E. coli*, u których gen karbapenemazy zlokalizowany jest na plazmidzie pKpQIL. Producent informuje, iż rodzaj użytego podłoża hodowlanego oraz warunki hodowli mają wpływ na ostateczny wynik, a także, iż wynik ujemny nie wyklucza obecności karbapenemazy w badanym szczepie. W badaniach Gaibani i wsp. [17], występowanie piku 11,109 m/z stwierdzono u 88,2% producentów KPC. W innych badaniach specyficzność wykrywania KPC poprzez identyfikację białka o masie 11,109-Da wynosiła 100%, natomiast czułość – 85,1% [18, 71].

Ze spektrometrią mas wiązane są duże nadzieje i oczekiwania dotyczące wykorzystania tej technologii w wykrywaniu karbapenemaz w rutynowych laboratoriach mikrobiologicznych, w których platformy MALDI-TOF MS coraz częściej stanowią element podstawowego wyposażenia.

4.5. Test CarbaNP

Test CarbaNP został opracowany przez zespół uczonych francuskich (Patrice Nordmann & Laurent Poirell) i opublikowany w 2012 r. [19-21]. Był to pierwszy test niemolekularny, który umożliwił wiarygodne wykrywanie karbapenemaz MBL (NDM, VIM, IMP), OXA-48 i KPC w szczepach *Enterobacterales* i *Pseudomonas* spp. oraz MBL u *Acinetobacter* spp. Test CarbaNP nie wykrywał jednak najczęściej występujących u *Acinetobacter* spp. karbapenemaz z rodziny OXA (warianty inne niż OXA-48-like). Dopiero modyfikacja testu CarbaNP, którą zespół francuski opublikował w 2014 r. (test CarbAcineto) umożliwiła wykrywanie zarówno karbapenemaz OXA, jak i MBL u *Acinetobacter* spp. [22, 71]. Jak dotychczas, test CarbAcineto jest jednym z nielicznych testów umożliwiających szybką identyfikację szczepów *Acinetobacter* spp., wytwarzających karbapenemazy z grupy OXA.

Test CarbaNP jest testem kolorymetrycznym, probówkowym, polegającym na hydrolizie karbapenemu (imipenemu) przez karbapenemazę uwolnioną z komórek bakteryjnych zawieszonych w buforze lizującym. W wyniku hydrolizy imipenemu następuje zakwaszenie środowiska reakcji, o czym świadczy zmiana barwy zastosowanego w teście wskaźnika zmiany pH (czerwieni fenolowej) na kolor żółty/pomarańczowy. Niewątpliwą zaletą testu jest uzyskanie wyniku w bardzo krótkim czasie, nawet w ciągu kilku minut, maksymalnie w ciągu 2 godzin. Pomimo wielu zalet i ważnego miejsca jakie test CarbaNP zajmuje w diagnostyce karbapenemaz należy podkreślić, iż daje on jedynie ogólną informację odnośnie występowania karbapenemazy w badanym szczepie lub jej braku, nie identyfikuje natomiast rodzaju karbapenemazy. Test CarbaNP został wprowadzony do diagnostyki referencyjnej w KORLD w 2013 r., co znacznie ułatwiło i skróciło tok diagnostyczny.

Pewnym ograniczeniem w powszechnym zastosowaniu testu CarbaNP jest konieczność wstępnego przygotowania niektórych odczynników przy użyciu pH-metru i wagi analitycznej, które nie są częstym wyposażeniem w polskich rutynowych laboratoriach mikrobiologicznych. Problem ten nie dotyczy dostępnych na rynku polskim testów komercyjnych takich jak: test paskowy Rapidec® Carba NP (bioMérieux), probówkowy test Carba (Diagnostics, dystrybutor firma Argenta) oraz test β-Carba (BioRad), które opracowano w oparciu o zasadę działania testu CarbaNP. Z informacji przedstawionych przez producentów, testy komercyjne charakteryzują się wysoką czułością i swoistością przy wykrywaniu głównych typów karbapenemaz NDM, VIM, KPC, IMP oraz OXA-48. Ponadto, wynik otrzymywany jest w ciągu około 30 min. Test Carba (Diagnostics, Argenta) oraz test β-Carba (BioRad) zostały zwalidowane do wykrywania karbapenemaz u *Enterobacterales*, natomiast Rapidec® Carba NP (bioMérieux) dla *Enterobacterales*, *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp. W KORLD przeprowadzono badania walidacyjne dla testu Carba (Diagnostics, Argenta) oraz Rapidec® Carba NP (bioMérieux) z wykorzystaniem puli 100 szczepów z kolekcji referencyjnej, wytwarzających główne rodzaje karbapenemaz. Badania te potwierdziły wysoką czułość i swoistość obu testów. Pewne uwagi wysunięto jednak w stosunku do testu Rapidec® Carba NP (bioMérieux). W teście tym, dla szczepów wytwarzających karbapenemazę OXA-48, często obserwowano wyniki niejednoznaczne. Ponadto, dla wszystkich badanych szczepów *Acinetobacter* spp. wytwarzających nabyte karbapenemazy z rodziny OXA uzyskano wyniki fałszywie ujemne, co jednoznacznie wskazywało na brak możliwości wykorzystania testu Rapidec® Carba NP (bioMérieux) w celu potwierdzenia obecności tego rodzaju karbapenemaz u pałeczek *Acinetobacter* spp. Dokładna procedura wykonania i interpretacji testu Carba NP/CarbAcineto znajduje się na stronie internetowej KORLD www.korld.edu.pl, natomiast wyniki prac eksperymentalnych w publikacji [21].

4.6. Test CIM

Jedną z metod umożliwiających wykrywanie karbapenemaz u pałeczek *Enterobacterales* jest test CIM (Carbapenem Inactivation Method), który został opisany w 2015 r. przez zespół holenderski [23]. Test polega na inkubacji krążka antybiogramowego, zawierającego meropenem (10 µg) z zawiesiną badanego szczepu bakterii przygotowaną w wodzie. W czasie inkubacji, karbapenemaza uwolniona z komórek badanego szczepu bakterii powoduje hydrolizę/inaktywację meropenemu do nieaktywnych produktów. Aktywność krążka antybiogramowego, wyjętego z zawiesiny bakteryjnej ocenia się wobec szczepu wskaźnikowego *E. coli* ATCC 25922, wrażliwego na meropenem. W przypadku, gdy badany izolat bakterii wytwarza karbapenemazę, meropenem zawarty w krążku antybiogramowym ulega hydrolizie i w rezultacie, nie wykazuje zdolności do hamowania wzrostu szczepu wskaźnikowego. Wynik dodatni testu, potwierdzający obecność karbapenemazy w badanym szczepie, widoczny jest najczęściej jako całkowity podrost szczepu wskaźnikowego pod krążek z meropenemem, natomiast w przypadku szczepu niewytwarzającego karbapenemazy, widoczna jest duża strefa zahamowania wzrostu wokół krążka z meropenemem (Ryc. 2). W nielicznych przypadkach otrzymuje się wynik wątpliwy, na podstawie którego niemożliwa jest jednoznaczna interpretacja odnośnie występowania karbapenemazy lub jej braku. Na podstawie badań przeprowadzonych w KORLD, ustalono kryteria interpretacji wyników uzyskanych w teście CIM (Tabela 8). Dokładny opis wykonania testu oraz szczegóły interpretacji różnych fenotypów możliwych do uzyskanych w teście CIM przedstawione zostały na stronie internetowej KORLD www.korld.edu.pl.

Test CIM jest bardzo łatwy do wykonania oraz interpretacji, nie wymaga także żadnego specjalnego, ani kosztownego wyposażenia i te cechy sprawiają, że test może być z łatwością zastosowany w każdym laboratorium mikrobiologicznym. Test CIM został zwalidowany w KORLD dla 560 szczepów *Enterobacterales*, *Pseudomonas* spp. oraz *Acinetobacter* spp., w tym dla 436 szczepów wytwarzających następujące karbapenemazy: KPC (n=45), NDM (n=227), OXA-48 (n=43), VIM (n=62), OXA-23 (n=20), OXA-24/40 (n=36) oraz OXA-58 (n=3). Wyniki fałszywie ujemne uzyskano jedynie dla siedmiu szczepów *P. aeruginosa* wytwarzających karbapenemazę VIM, jednakże w powtórnie wykonanym badaniu, wynik fałszywie ujemny uzyskano tylko dla jednego z tych izolatów.

Odczytując wynik testu należy każdorazowo zwrócić uwagę na pojedyncze kolonie występujące w strefie zahamowania wzrostu. Obecność takich kolonii niemal zawsze wskazuje na występowanie karbapenemazy w badanym izolacie bakterii, co należy zweryfikować wykonując test CIM powtórnie lub przy użyciu innej metody.

Wynik testu CIM uzyskuje się dopiero następnego dnia, niemniej jednak niski koszt, a zarazem łatwość wykonania oznaczenia i interpretacji wyniku oraz wysoka czułość i swoistość testu CIM czynią go bardzo ciekawą, wartą uwagi propozycją dla laboratoriów klinicznych. Test CIM może mieć szczególnie duże znaczenie jako wstępny test przesiewowy, zwłaszcza gdy zachodzi konieczność wykonania badań dla dużej puli szczepów, dla których nie oznaczano lekowrażliwości. Uzyskany wynik umożliwia wiarygodne oddzielenie szczepów wytwarzających karbapenemazę od szczepów niewytwarzających karbapenemazy. Dodatni wynik testu CIM jednoznacznie wskazuje na obecność karbapenemazy w badanym szczepie bakterii, niemniej jednak, w celu określenia rodzaju karbapenemazy, konieczne jest wykonanie badania przy użyciu innego testu diagnostycznego. Ze względu na możliwość uzyskania wyników fałszywie ujemnych, szczepy u których nie wykryto karbapenemazy w teście CIM warto sprawdzić pod kątem ich wrażliwości/oporności na meropenem. Wydaje się zasadne, aby dla szczepów spełniających kryteria przesiewowe, wykonać badanie w kierunku karbapenemazy przy użyciu innej metody. W przypadku testu CIM niezwykle istotne znaczenie ma

kontrola jakości, w szczególności krążków antybiogramowych, bowiem zastosowanie krążka, który utracił aktywność, prowadzi do otrzymania wyniku fałszywie dodatniego. Test CIM jest powszechnie stosowanym, wiarygodnym testem umożliwiającym wykrywanie karbapenemaz, który jest rekomendowany przez europejskie i amerykańskie towarzystwa naukowe [4, 5, 28, 71].

Tabela 8. Interpretacja wyników testu CIM, kryteria ustalone przez KORLD [24].

Średnica strefy zahamowania wzrostu <i>E. coli</i> ATCC 25922	Wynik	Interpretacja wyniku dla szczepu badanego
≤17 mm ¹	dodatni	wykryto karbapenemazę
18-19 mm	wątpliwy	wynik niemożliwy do interpretacji
≥20 mm	ujemny	nie wykryto karbapenemazy
wzrost pojedynczych kolonii bakterii w strefie zahamowania wzrostu wynoszącej >17 mm ²	wątpliwy	wynik niemożliwy do interpretacji

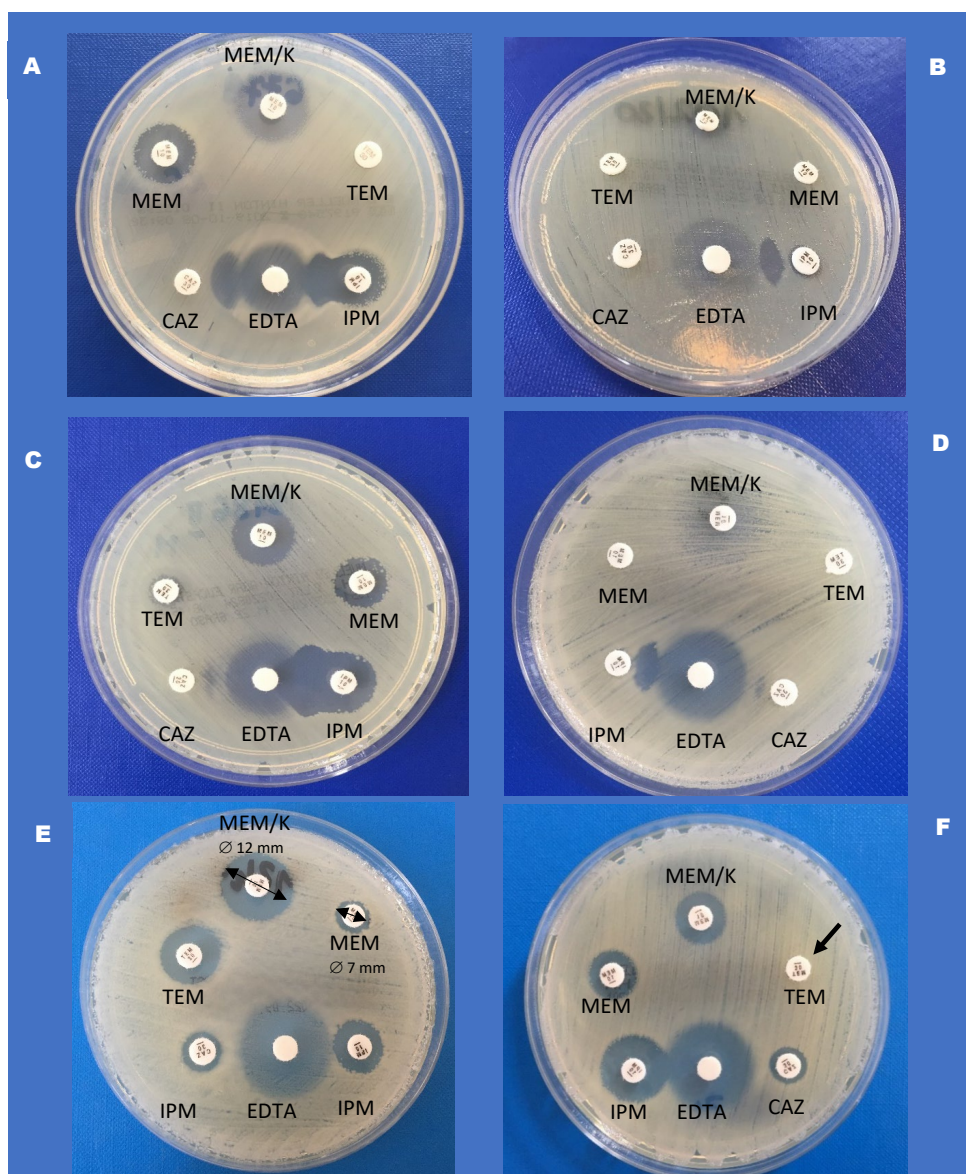
¹ dla szczepów wytwarzających nabyte karbapenemazy, średnica strefy zahamowania wzrostu najczęściej wynosi 6 mm;

² wzrost pojedynczych kolonii bakterii w strefie zahamowania wzrostu, wynoszącej >17 mm najczęściej wskazuje na wytwarzanie karbapenemazy przez badany szczep bakterii. U niewielkiego odsetka szczepów, wytwarzających karbapenemazę, szczególnie u pałeczek *Acinetobacter* spp., nawet 1 kolonia znajdująca się w strefie zahamowania wzrostu może wskazywać na wynik dodatni.

4.7. Testy kasetkowe (immunochromatograficzne)

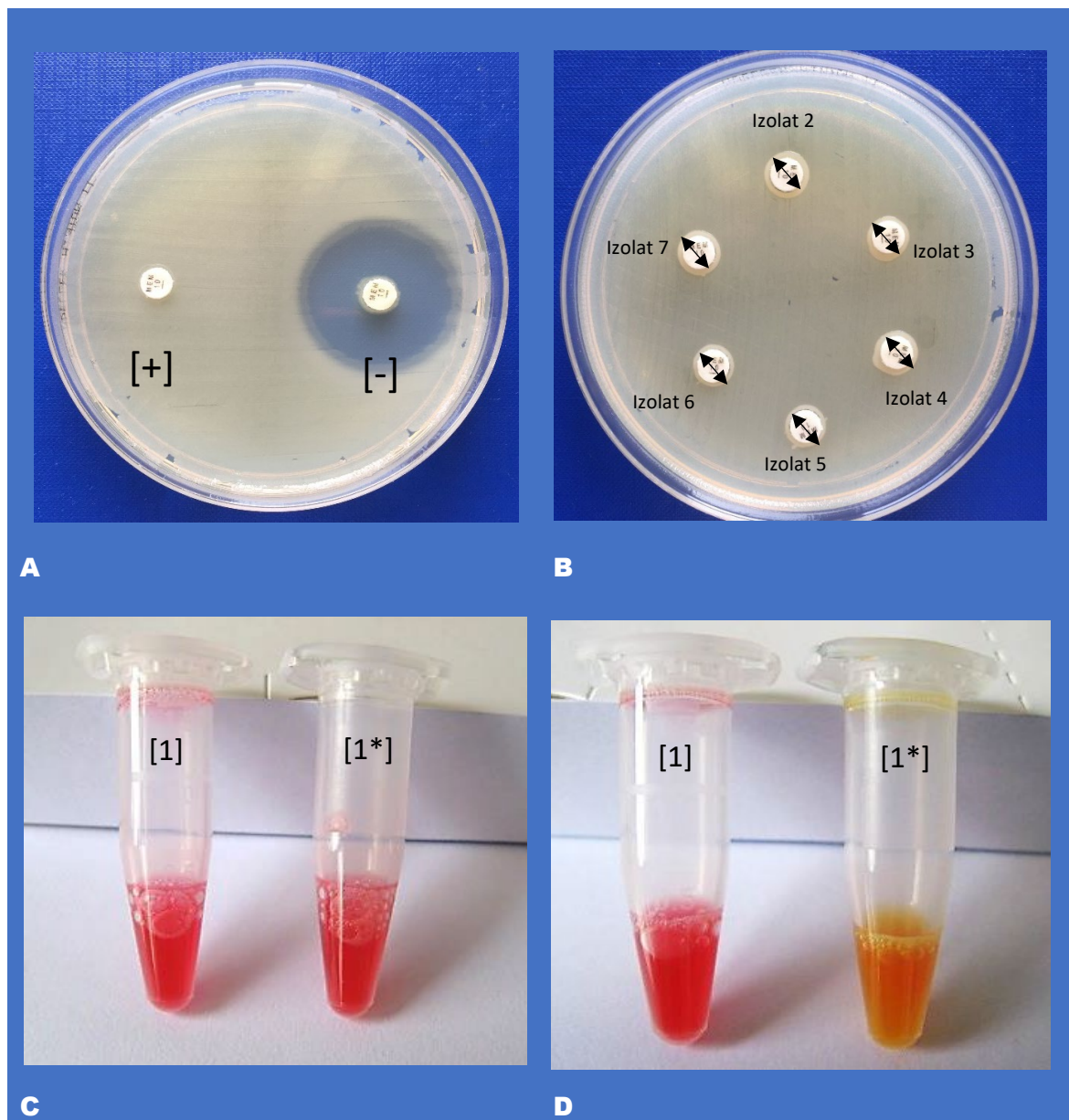
Niezwykle interesującą metodą wykrywania karbapenemaz w szczepach *Enterobacterales* są immunochromatograficzne testy kasetkowe, które umożliwiają jednoznaczne określenie rodzaju karbapenemazy występującej w badanym szczepie bakterii. Aktualnie, na rynku polskim dostępne są testy kasetkowe dwóch firm, a mianowicie testy kasetkowe RESIST (Coris BioConcept) oraz test kasetkowy Carba-5 (NG Biotech). Test kasetkowy Carba-5 występuje w jednym wariantcie, umożliwiając wykrycie wszystkich 5 głównych rodzajów karbapenemaz NDM, VIM, IMP, KPC i OXA-48 przy użyciu jednej kasetki. Testy RESIST występują w kilku konfiguracjach, które umożliwiają wykonanie badania w kierunku 5 karbapenemaz jednocześnie lub tylko w kierunku wybranego rodzaju karbapenemazy, np. KPC. Dostępne są także kasetki RESIST umożliwiające wykrycie karbapenemaz OXA-23 i OXA-24, które są najczęstszymi nabytymi karbapenemazami, występującymi u pałeczek *Acinetobacter* spp. W ostatnim czasie, w ofercie obu firm, pojawiły się testy kasetkowe, umożliwiające wykrywanie karbapenemaz bezpośrednio w próbkach krwi (RESIST BC), wymazach z odbytu (RESIST ReSCape) oraz bezpośrednio z „dodatnich” butelek do posiewu krwi (NG TEST/Blood culture prep).

Zarówno wykonanie badania, jak i odczyt oraz interpretacja wyników uzyskanych przy użyciu testów kasetkowych są bardzo łatwe. Ponadto, testy te charakteryzują się bardzo wysoką czułością i swoistością [25-28]. Walidacja wykonana w KORLD dla testów kasetkowych RESIST OKNV, dla 100 szczepów *Enterobacterales*, wykazała jego 99% czułość i 100% swoistość w wykrywaniu karbapenemaz NDM, KPC, VIM oraz OXA-48. Niezwykle istotną zaletą testów kasetkowych jest bardzo krótki czas oczekiwania na wynik, który wynosi zaledwie 15 min. Testy kasetkowe są obecnie najlepszym wyborem jeśli chodzi o wykrywanie i identyfikację głównych rodzajów karbapenemaz, szczególnie w rutynowych laboratoriach mikrobiologicznych. Wyniki uzyskane przy użyciu testów kasetkowych jednoznacznie potwierdzają obecność wykrytej karbapenemazy w badanym izolacie bakteryjnym.



Ryc. 1. Wyniki uzyskane w metodzie dyfuzyjno-krążkowej. Przykłady fenotypów typowych dla szczepów: wytwarzających MBL (A-D), podejrzanych o wytwarzanie KPC (E), podejrzanych o wytwarzanie OXA-48 (F).

Uwaga: W przykładach A – E oporność na temocylinę ma znaczenie drugorzędne (brak podejrzenia OXA-48), ponieważ widoczny jest fenotyp typowy dla MBL lub fenotyp sugerujący występowanie karbapenemazy klasy A. Szczepy wytwarzające MBL lub KPC bardzo często są odporne na temocylinę. Występowanie OXA-48 podejrzewamy w szczepie F, który wykazuje wysoki poziom oporności na temocylinę, a jednocześnie nie obserwujemy u niego fenotypu charakterystycznego dla karbapenemaz klasy A lub B.



Ryc. 2. Wyniki testu CIM oraz CarbaNP. Wynik dodatni oraz ujemny testu CIM (A), wyniki dodatnie testu CIM dla sześciu izolatów wytwarzających karbapenemazy (B), wynik ujemny testu CarbaNP (C), wynik dodatni testu CarbaNP (D).

4.8. Metody molekularne

Metody molekularne stanowią najbardziej precyzyjne narzędzie stosowane w diagnostyce karbapenemaz. Umożliwiają wykrycie genu, kodującego ściśle określony rodzaj karbapenemazy i charakteryzują się wysoką czułością i swoistością. Od lat są traktowane jako złoty standard w diagnostyce karbapenemaz, ale posiadają także pewne ograniczenia [29-32]. Wśród najistotniejszych należy wymienić fakt, iż wykrycie genu kodującego karbapenemazę nie jest jednoznaczne ze stwierdzeniem jego ekspresji. Ponadto, wykrycie genu przy użyciu metod molekularnych, opartych na amplifikacji kwasów nukleinowych, jest ściśle związane z rodzajem starterów zastosowanych w badaniu. W praktyce oznacza to, iż wykryty zostanie tylko ten gen, wobec którego zastosowano specyficzne startery („we are able to detect only what we target”), niemożliwe jest natomiast wykrycie genów, których nie obejmuje zestaw starterów użytych w danej reakcji [29-32]. Rutynowa diagnostyka molekularna karbapenemaz ukierunkowana jest z reguły na wykrywanie kilku nabytych enzymów, takich jak: MBL (NDM, VIM, IMP), KPC oraz OXA-48 (tzw. „big five”), które są najczęściej występującymi karbapenemazami u pałeczek *Enterobacterales* na całym świecie [30-31]. Jednakże, obejmują one wiele wariantów genów, co sprawia, iż z reguły nie wszystkie z nich są wykrywane przez zestaw starterów użytych w badaniu, co jest jedną z przyczyn otrzymania wyników fałszywie ujemnych. Z tego powodu, wynik ujemny nie może być traktowany jako jednoznaczne potwierdzenie braku jakiegokolwiek karbapenemazy w badanej próbce. Wynik dodatni, uzyskany przy użyciu metod molekularnych, najczęściej jednoznacznie potwierdza obecność danej karbapenemazy w badanym materiale, chociaż możliwe jest także otrzymywanie wyników fałszywie dodatnich. Z tych powodów, każdy otrzymany wynik należy interpretować bardzo krytycznie odnosząc go do wyników otrzymanych przy użyciu innych metod.

Podstawowe metody molekularne to konwencjonalna reakcja PCR (polymerase chain reaction) oraz jej odmiana PCR w czasie rzeczywistym (real-time PCR, RT-PCR, qPCR-quantitative PCR). Nie są one jednak powszechnie wykorzystywane w rutynowych laboratoriach mikrobiologicznych, ponieważ do ich wykonywania konieczne jest posiadanie pracowni molekularnej wyposażonej w specjalistyczny sprzęt oraz kompetentny personel do wykonania badania i interpretacji wyniku. Z tego powodu, znacznie łatwiejsze do stosowania w warunkach rutynowych laboratoriów mikrobiologicznych są komercyjne systemy automatyczne oraz kompatybilne z nimi testy molekularne, charakteryzujące się wysoką czułością i swoistością, które w głównej mierze działają w oparciu o reakcję real-time PCR. Systemy automatyczne, zazwyczaj umożliwiają detekcję wszystkich, wspomnianych wcześniej najczęstszych karbapenemaz. Są one wygodne w użyciu i wymagają jedynie podstawowych czynności manualnych przy wstępnym opracowaniu próbki, podczas gdy dalsze etapy badania przebiegają w sposób w pełni zautomatyzowany. Automatycznie generowany jest także wynik reakcji. Niektóre systemy umożliwiają wykonanie oznaczenia bezpośrednio w materiale pobranym od pacjenta, co znacznie skraca czas otrzymania wyniku i ma ogromne znaczenie dla terapii oraz zapobiegania rozprzestrzenianiu się szczepów wytwarzających karbapenemazy. Niemniej jednak, w przypadku systemów automatycznych wykrywających karbapenemazy bezpośrednio w materiale od pacjenta, równoległe z nastawieniem badania należy wykonać posiew badanej próbki materiału na stałe podłoże/-a chromogenne, charakteryzujące się wysoką czułością i swoistością w zakresie izolacji szczepów wytwarzających wszystkie najczęstsze typy karbapenemaz. Dla wyhodowanego szczepu należy wykonać dalszą diagnostykę w celu potwierdzenia karbapenemazy i określenia jej rodzaju. Uzyskanie hodowli umożliwia także wykonanie innych badań, w tym identyfikację gatunkową oraz oznaczenie lekowrażliwości. Brak wzrostu na podłożu chromogennym stanowi przesłankę, że w badanej próbce nie występuje szczep wytwarzający karbapenemazę, chociaż niestety nie jest to wynik w 100% pewny (patrz rozdział dotyczący podłoży chromogennych). W niniejszym rozdziale krótko zaprezentowano wybrane metody molekularne, w tym komercyjne testy oraz systemy automatyczne, umożliwiające wykrywanie karbapenemaz. Szerszy panel możliwości komercyjnych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 9).

4.8.1. PCR (polymerase chain reaction) oraz real-time PCR (RT-PCR, qPCR-quantitative PCR)

Podstawową metodą molekularną, która znajduje zastosowanie w diagnostyce karbapenemaz jest konwencjonalna reakcja PCR, w której, przy wykorzystaniu odpowiednich starterów, dochodzi do amplifikacji, czyli namnożenia fragmentu DNA, obejmującego sekwencję genu kodującego karbapenemazę. Po zakończeniu reakcji PCR, która zachodzi w specjalnym aparacie, tzw. termocyklerze, otrzymane produkty amplifikacji są poddawane rozdziałowi elektroforetycznemu, a następnie wizualizacji w promieniach lampy UV. Całość badania obejmuje kilka etapów, które łącznie trwają około 4-5 godzin. W badaniu, każdorazowo stosuje się próbki kontrolne „dodatnie” oraz „ujemne”, a także markery wielkości, które pozwalają zarówno na precyzyjne określenie wielkości otrzymanych produktów amplifikacji, jak również na ocenę prawidłowości przebiegu reakcji PCR. Ostatecznie, uzyskany wynik umożliwia jednoznaczną interpretację odnośnie występowania genu kodującego określony rodzaj karbapenemazy w badanym materiale. Konwencjonalna reakcja PCR umożliwia wykrycie zarówno genów kodujących najczęstsze karbapenemazy, jak i dowolną inną karbapenemazę, pod warunkiem zastosowania odpowiednich starterów.

Odmianą konwencjonalnej reakcji PCR jest reakcja real-time PCR, która przebiega w specjalnym aparacie, umożliwiającym pomiar fluorescencji, emitowanej przez zamplifikowane fragmenty DNA. Przyrost stężenia produktów amplifikacji w kolejnych cyklach reakcji wiąże się ze wzrostem fluorescencji, co jest analizowane i wizualizowane na bieżąco, na ekranie monitora. To z kolei umożliwia interpretację wyniku jeszcze w trakcie trwania reakcji, przyczyniając się do znacznego skrócenia czasu uzyskania wyniku, do około 1-2 godzin. Real-time PCR jest techniką bardzo czułą, umożliwiającą wykrycie genu nawet przy niewielkim jego stężeniu początkowym.

Zarówno w przypadku konwencjonalnej reakcji PCR jak i w przypadku real-time PCR istnieje możliwość wykonania badania w wersji multiplex, gdzie w jednej reakcji stosuje się startery specyficzne dla genów kodujących kilka karbapenemaz. Dostępne są komercyjne mieszaniny reakcyjne (tzw. kity) przeznaczone do wykonania multiplex real-time PCR, które znacznie ułatwiają przygotowanie reakcji. Zawierają one gotowe mieszaniny starterów, z reguły umożliwiające wykrywanie genów kodujących wszystkie najczęstsze karbapenemazy KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48, a niekiedy także geny ESBL/AmpC lub rzadziej występujące karbapenemazy. Wspomniane zestawy do real-time PCR wyposażone są w stosowne kontrole, które pozwalają ocenić poprawność przebiegu reakcji.

4.8.2. Systemy automatyczne wykorzystujące metody molekularne

- **GeneXpert** (Cepheid, Sunnyvale, CA). Jednym z pierwszych i najbardziej rozpowszechnionych na świecie systemów automatycznych, umożliwiających detekcję i identyfikację genów kodujących kilka najczęstszych rodzajów karbapenemaz: KPC, NDM, VIM, IMP-1 i OXA-48 (w tym OXA-181 i OXA-232). Jest to system złożony z platformy automatycznej GeneXpert oraz testu Xpert® Carba-R. Niezwykle ważną zaletą tego systemu jest możliwość wykrywania genów karbapenemaz bezpośrednio w próbkach kału, bez konieczności wyhodowania szczepu bakteryjnego, poza tym wynik badania uzyskuje się w ciągu niespełna 1 godziny (badanie należy wykonać w ciągu maksymalnie 6 godzin od pobrania materiału). Jak wykazano w kilku pracach, omawiany system automatyczny charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością (od 84% do 100%), a także bardzo wysoką dodatnią i ujemną wartością predykcyjną. Wyniki fałszywie ujemne najczęściej obserwowano dla szczepów produkujących rzadsze warianty karbapenemazy IMP, także dla szczepów wytwarzających OXA-48 oraz dla próbek zawierających niskie inokulum szczepu wytwarzającego karbapenemazę. W pracach uzyskiwano

także pojedyncze wyniki fałszywie KPC lub NDM-dodatnie [32-34, 52]. W związku z tym, każdy otrzymany wynik należy interpretować niezwykle ostrożnie i krytycznie, weryfikując go z wynikiem hodowli i wynikami otrzymanymi w innych testach diagnostycznych.

- **Genie II®** (AmplexDiagnostics GmbH, Germany). Wykrywanie genów kodujących karbapenemazy umożliwia także zestaw składający się z niewielkiego aparatu Genie II® oraz testów molekularnych eazyplex® SuperBug. W tym systemie wykorzystano technikę LAMP, w której zamiast powtarzalnych cykli temperaturowych, które zachodzą w PCR, wymagane jest tylko zachowanie warunków izotermicznych. Każdy test składa się z połączonych probówek, które zawierają liofilizowane, gotowe do użycia odczynniki do amplifikacji genów lekooporności. W ofercie firmy znajduje się kilka wariantów testów eazyplex® SuperBug umożliwiających detekcję genów kodujących zarówno najczęstsze karbapenemazy, takie jak: NDM, KPC, VIM, IMP, OXA-48, w tym OXA-181 i OXA-232, rzadziej występujące karbapenemazy z rodzin IMI, GES, GIM, a także enzymy CTX-M-gr. 1 i CTX-M-gr. 9 oraz najczęstsze cefalosporynazy AmpC. Dostępne są również testy umożliwiające wykrywanie nabytych karbapenemaz najczęściej występujących u pałeczek *Acinetobacter* spp., takich jak: OXA-23, OXA-24/40 oraz OXA-58. System jest wygodny w użyciu i umożliwia wykonanie oznaczenia w nieskomplikowany sposób. Całość badania, od momentu uzyskania hodowli bakteryjnej do otrzymania ostatecznego wyniku, dla jednego izolatu bakterii, trwa około 15 minut. Badany system komercyjny umożliwia obserwację przebiegu amplifikacji genów w czasie rzeczywistym, w postaci krzywych widocznych na ekranie aparatu. Ostatecznie, wynik reakcji jest generowany także w postaci tabeli. Producent zapewnia, iż system umożliwia wykrywanie genów β -laktamaz nie tylko z hodowli bakteryjnej uzyskanej na podłożu stałym, ale także w materiale od pacjenta, takim jak wymaz z odbytu, mocz oraz z dodatniej butelki do posiewu krwi. W KORLD przeprowadzono walidację dla testów eazyplex® SuperBug CRE wyłącznie dla hodowli bakteryjnych uzyskanych na podłożu agarowym i badanie to potwierdziło wysoką czułość (>92,3%) i swoistość (100%) omawianego systemu. Podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych przez inne zespoły badawcze [35-39]. Pewnym ograniczeniem systemu, w jego podstawowej wersji, jest możliwość jednoczesnego wykonania badania tylko dla dwóch szczepów bakterii. Wykonanie większej liczby testów wiąże się z koniecznością wykonania czynności manipulacyjnych związanych z przygotowaniem kolejnych próbek do amplifikacji i uruchomieniem reakcji.
- **BD MAX™** (Becton Dickinson). Innym przykładem systemu automatycznego jest platforma *BD MAX™*, która umożliwia detekcję pięciu głównych rodzajów karbapenemaz KPC, VIM, IMP, NDM i OXA-48 przy użyciu testów Check-Direct CPE oraz CheckPoints CPO (test nie różnicuje genów VIM oraz IMP). Badanie można wykonać zarówno dla hodowli bakteryjnej, jak i bezpośrednio dla wymazów z odbytu. Całkowity czas badania wynosi około 2,5 godziny. Doniesienia literaturowe wskazują na bardzo wysoką czułość i swoistość systemu zarówno dla hodowli bakteryjnych (97,1% i 98,8%), jak i wymazów z odbytu (92,8% i 97,8%). Nieco niższe wartości uzyskane dla wymazów z odbytu wiążano z mniejszym inokulum bakteryjnym występującym w próbkach bezpośrednich od pacjentów [40-45]. Ze względu na obserwowaną wysoką czułość i swoistość, autorzy niektórych prac wskazywali na możliwość zastosowania systemu w badaniach przesiewowych do wykrywania szczepów produkujących najczęstsze karbapenemazy [42, 43, 71]. W pojedynczych przypadkach, przy użyciu tego systemu możliwe jest uzyskanie wyników fałszywie ujemnych lub -dodatnich. Wyniki fałszywie ujemne obserwowano dla szczepów wytwarzających rzadsze warianty enzymów IMP lub OXA-48 (np. MP-7, -11, -13, -14, -15, -28, OXA-535), natomiast wyniki fałszywie dodatnie dla producentów OXA-163 i OXA-405, które są wariantami enzymu OXA-48 pozbawionymi aktywności karbapenemazy [40, 42]. Badania Young Yoo i wsp., opublikowane w 2022 r., potwierdziły wysoką czułość, swoistość oraz NPV testu CheckPoints CPO, ale niską wartość PPV (60,8%), która wynikała z dużej liczby otrzymanych wyników fałszywie dodatnich [44].

-
- **BioFire® FilmArray® System** (bioMérieux). Jednym z najnowszych komercyjnych systemów automatycznych dostępnych w Polsce, umożliwiających wykrycie i identyfikację na poziomie molekularnym genów kodujących kilka najczęstszych karbapenemaz jest BioFire® FilmArray® System. Jest to platforma automatyczna, która współpracuje ze specjalnymi panelami syndromicznymi, umożliwiającymi jednoczesną identyfikację kilkudziesięciu gatunków bakterii oraz wykrywanie, między innymi, genów kodujących karbapenemazy NDM, KPC, VIM, IMP, OXA-48, a także geny kodujące enzymy ESBL z rodziny CTX-M. Obecnie, wykrywanie i identyfikacja genów karbapenemaz jest możliwa przy wykorzystaniu dwóch paneli, jeden z nich jest dedykowany do wykrywania najczęstszych patogenów dróg oddechowych (BIOFIRE® FILMARRAY® Respiratory 2.1 *plus* Panel), a drugi do identyfikacji patogenów najczęściej izolowanych z zakażeń krwi (BIOFIRE® Blood Culture Identification Panel). Omawiany system automatyczny umożliwia wykonanie badania bezpośrednio z próbki pobranej od pacjenta, a wynik uzyskuje się w ciągu niespełna godziny. Jak dotychczas nie prowadzono dużych badań ukierunkowanych na ocenę systemu pod kątem wykrywania karbapenemaz. W opublikowanych pracach zwracano jednak uwagę na rozbieżności w wynikach otrzymywanych przy użyciu systemu automatycznego oraz metodami konwencjonalnymi dla uzyskanych hodowli bakteryjnych. Autorzy prac podkreślali, iż należy zachować ostrożność przy interpretacji otrzymanych wyników, mając na uwadze, że nie wszystkie warianty genetyczne określonego mechanizmu oporności są wykrywane przez system. Zwracano także uwagę, iż wykryty marker genetyczny nie zawsze ma związek z wykrytym patogenem, lecz może „należać” do innego szczepu bakteryjnego znajdującego się w próbce. Wyniki prac badawczych wskazywały na konieczność wykonania posiewu materiału i oznaczenie lekowrażliwości dla wyhodowanego, potencjalnie patogenego szczepu bakteryjnego [46-49].
 - **WGS (Whole-genome sequencing)**. Najdoskonalszą i najbardziej precyzyjną opcję, możliwą do zastosowania w molekularnej diagnostyce karbapenemaz, stanowi sekwencjonowanie genomowe [50-51]. Obecnie nie znajduje ono większego zastosowania w rutynowej diagnostyce mikrobiologicznej w Polsce, chociaż od kilku lat jest powszechnie wykorzystywane w zaawansowanych badaniach, wykonywanych w ramach projektów realizowanych w laboratoriach referencyjnych oraz ośrodkach naukowych. Sekwencjonowanie genomowe wymaga specjalistycznej, kosztownej aparatury oraz wykwalifikowanego personelu do wykonania sekwencjonowania, a także do bioinformatycznej analizy danych i interpretacji wyników. Wśród obszernej informacji uzyskanej w wyniku sekwencjonowania genomu bakteryjnego otrzymuje się pełną informację odnośnie molekularnych mechanizmów oporności na karbapenemy, a także na antybiotyki należące do innych grup terapeutycznych, niemniej jednak, jak wspomniano we wstępie, obecność genu nie świadczy o jego ekspresji. Z tego powodu ostrożnie podchodzi się do zastosowania w praktyce antybiogramu otrzymanego *in silico*.
-

Tabela 9. Testy molekularne oraz systemy automatyczne umożliwiające wykrywanie karbapenemaz [4] (nie wszystkie wymienione w tabeli są dostępne w Polsce)

Zestawy umożliwiające detekcję karbapenemaz przy użyciu kompatybilnych termocyklorów do real-time PCR		
AID carbapenemase (AIDGmbH), CARBAPLEX® (Bruker), Check-Direct CPE (Check-Points), MAST ISOPLEX® C RE-ART (MAST Group), Amplidiag® CarbaR + VRE oraz CarbaR+MCR (Mobidiag), PANA RealTyper™ CRE Kit (Panagene), STRECK ARM-D® kit (Strecker), LightMix® Modular Carbapenemases (TibMolBio/Roche), AllPlex™ EnteroDR assay (Seegene).		
Testy molekularne	Kompatybilna platforma	Producent
eazyplex® Superbug complete A, -B, -C eazyplex® Superbug CRE	GENIE®	Amplex
CRE EU 16 well	AusDiagnostics MT	AusDiagnostics
BD MAX™ Check-Points CPO, Check-Direct CPE for BD Max™	BD MAX™ system	BD/Check-Points
XPERT® CARBA-R	GeneXpert®	Cepheid
CRE ELITE MGB® kit	ELITE InGenius®	ELITechGroup
Revogene® Carba C	Revogene® Instrument	meridianBIOSCIENCE
Amplidiag® CarbaR + VRE CarbaR + MCR	Amplidiag® Easy	Mobidiag
Novodiag® CarbaR+	Novodiag® platform	Mobidiag
AllPlex™ Entero-DR assay	cykler Bio Rad CFX96	Seegene
EntericBio® CPE Screen	EntericBio® heatstation, Lightcycler	Serosep
Check-MDR CT103 XL Array	Termocykler	Check-Points
Testy molekularne syndromiczne		
BIOFIRE® Blood Culture Identification 2 BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia plus Panel	BIOFIRE® FILMARRAY® Multiplex Real-Time PCR systems	bioMérieux
Unyvero®	Unyvero System	Curetis GmbH
ePlex® BCID-GN panel	GenMarkDx	GenMark Diagnostics
Verigene® Gram-negative blood culture test (BC-GN)	Verigene – Luminex System	Nanosphere Luminex
T2Resistance Panel	T2Dx® Instrument	T2Biosystems®

4.9. Podłoża chromogenne

Od wielu lat, bardzo ważną pozycję w diagnostyce mikrobiologicznej zajmują podłoża chromogenne. Umożliwiają one selektywny wzrost i wstępną identyfikację drobnoustrojów na podstawie barwy kolonii, co niejednokrotnie znacząco ułatwia rutynową diagnostykę mikrobiologiczną [54]. Odpowiednio skomponowane podłoża chromogenne stosowane są także w diagnostyce bakterii opornych na karbapenemy [53-70]. Najczęściej, podłoża te umożliwiają wzrost szczepów opornych na karbapenemy, bez względu na rodzaj mechanizmu warunkującego ten fenotyp. Jednakże, w przypadku pałeczek *Enterobacterales*, a także pałeczek *Acinetobacter* spp., oporność na karbapenemy jest najczęściej spowodowana

wytwarzaniem karbapenemazy, dlatego uzyskanie wzrostu tych bakterii na podłożu chromogennym, w zdecydowanej większości przypadków, oznacza wyhodowanie szczepu wytwarzającego karbapenemazę. Niemniej jednak, możliwy jest także wzrost szczepów, u których oporność na karbapenemy jest spowodowana innym mechanizmem oporności, na przykład zwiększoną ekspresją β -laktamaz ESBL i/lub AmpC oraz zmianami w przepuszczalności osłon komórkowych. Ten ostatni mechanizm uważany jest za dominującą przyczynę oporności na karbapenemy u pałeczek *Pseudomonas* spp., co należy mieć na uwadze podczas interpretacji uzyskanych wyników [53-55].

Do oceny podłoży chromogennych wykorzystywanych w diagnostyce szczepów wytwarzających karbapenemazy stosuje się takie parametry jak czułość i swoistość podłoża [53, 54, 60]. Wartości tych parametrów oblicza się na podstawie wyników uzyskanych dla dwóch populacji bakterii: wytwarzających i niewytwarzających karbapenemaz. Czułość podłoża odnosi się do szczepów wytwarzających karbapenemazę. Parametr ten wskazuje dla jakiego odsetka tych szczepów uzyskano wzrost na badanym podłożu. Czułość podłoża wynosząca 100% oznacza, iż dla wszystkich szczepów wytwarzających karbapenemazę, uzyskano wzrost na danym podłożu. Czułość podłoża niższa niż 100% oznacza, że dla części szczepów z badanej populacji uzyskano wyniki fałszywie ujemne. Swoistość podłoża odnosi się natomiast do szczepów niewytwarzających karbapenemaz. Parametr ten określa jaki odsetek spośród posianych na podłożu szczepów nie wyrósł na danym podłożu. Swoistość podłoża wynosząca 100% wskazuje, iż nie uzyskano wzrostu dla żadnego spośród wysianych na podłożu szczepów niewytwarzających karbapenemazy. Swoistość podłoża wynosząca mniej niż 100% oznacza, że dla pewnej grupy szczepów niewytwarzających karbapenemazy, uzyskano wzrost na badanym podłożu (wyniki fałszywie dodatnie). Inne parametry stosowane w odniesieniu do omawianych podłoży chromogennych to dodatnia wartość predykcyjna (PPV) i ujemna wartość predykcyjna (NPV), które oblicza się na podstawie wszystkich wyników uzyskanych dla całej populacji badanych szczepów (wytwarzających i niewytwarzających karbapenemaz). PPV określa odsetek wyników prawdziwie dodatnich w odniesieniu do wszystkich wyników dodatnich uzyskanych dla danego podłoża chromogennego (prawdziwie dodatnich i fałszywie dodatnich). Analogicznie, NPV oznacza odsetek wyników prawdziwie ujemnych wśród wszystkich wyników ujemnych (prawdziwie ujemnych i fałszywie ujemnych) [63, 64, 65].

Na uzyskanie wyników fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich ma wpływ wiele czynników, na przykład: rodzaj podłoża, stężenie i rodzaj antybiotyku zawartego w podłożu, typ karbapenemazy obecnej w badanym szczepie bakteryjnym oraz jej aktywność hydrolityczna, obecność innych mechanizmów warunkujących oporność na karbapenemy, zbyt małe inokulum bakteryjne naniesione na podłożę w trakcie posiewu, populacja szczepów badanych, wielkość badanej populacji, lokalna epidemiologia i wiele innych.

W tabelach umieszczonych poniżej przedstawiono czułość i swoistość niektórych podłoży chromogennych stosowanych w diagnostyce szczepów opornych na karbapenemy. Jak można zauważyć, czułość podłoża chromId CARBA (bioMérieux) była znacząco wyższa dla szczepów wytwarzających karbapenemazę KPC lub NDM (96,5% - 97%), niż dla szczepów produkujących karbapenemazę OXA-48 (57,6%) (Tabela 11). Swoistość tego podłoża oszacowana w kilku badaniach wynosiła od 89% do 98,9% (Tabela 10, 11). Czułość podłoża zależną od rodzaju karbapenemazy obserwowano także w przypadku Brilliance CRE (Oxoid). W badaniach uzyskanych przez trzy zespoły badawcze wynosiła ona dla szczepów wytwarzających karbapenemazy klasy A: 83,0% - 100%, klasy B: 72,0% - 79% oraz klasy D: 67% - 88% (Tabela 10). Swoistość tego podłoża, wynosiła od 40% do 90,9%, w zależności od populacji szczepów badanych (Tabela 10, 11).

Nazwy niektórych podłoży komercyjnych, na przykład chromId OXA-48, CHROMagar KPC lub chromId ESBL sugerują, że podłoża te służą do izolacji bakterii wytwarzających wyłącznie określony rodzaj enzymów. W rzeczywistości jednak,

umożliwiają one także wzrost szczepów bakterii z innymi mechanizmami oporności na karbapenemy.

Zgodnie z informacją podaną przez producenta, podłoże chromId OXA-48 jest selektywnym podłożem chromogennym, przeznaczonym do stosowania w badaniach przesiewowych, w celu izolacji pałeczek *Enterobacterales* wytwarzających karbapenemazy z grupy OXA-48. Czułość tego podłoża, obliczona dla populacji szczepów *Enterobacterales*, wytwarzających ten rodzaj karbapenemazy, została oszacowana na 75,8%, natomiast jego swoistość na 99,3% (Tabela 11). Jednakże, jak zaobserwowano w badaniach KORLD, na podłożu tym możliwy jest także wzrost szczepów bakterii niefermentujących, wytwarzających inny rodzaj karbapenemazy.

W przypadku podłoża CHROMagar KPC (pierwsze podłoże chromogenne opracowane do izolacji szczepów wytwarzających karbapenemazy), w ulotce informacyjnej widnieje, iż jest to podłoże wybiórcze do izolacji i różnicowania bakterii Gram-ujemnych z obniżoną wrażliwością na większość karbapenemów. To oznacza, że jego zastosowanie w diagnostyce nie ogranicza się tylko do szczepów wytwarzających karbapenemazę KPC. Czułość podłoża CHROMagar KPC, obliczona dla populacji szczepów wytwarzających karbapenemazę KPC, w zależności od zespołu badawczego, wynosiła od 66,7% do 100% (Tabela 10, 11).

Trzecie z wymienionych podłoży, chromId ESBL zostało pierwotnie opracowane do wykrywania szczepów wytwarzających ESBL, ale późniejsze badania wykazały, iż charakteryzuje się ono wyższą czułością, a zarazem niższą granicą wykrywalności CPE aniżeli wspomniane wcześniej podłoże CHROMagar KPC. Podłoże ChromID ESBL zawiera w swoim składzie cefpodoksym - cefalosporynę o rozszerzonym spektrum substratowym (trzecia generacja), która jest hydrolizowana zarówno przez enzymy ESBL, jak i przez karbapenemazy klasy A i B, nie jest jednak hydrolizowana przez karbapenemazy klasy D. Z tego powodu, na podłożu chromId ESBL możliwy jest wzrost tylko tych szczepów wytwarzających karbapenemazy z rodziny OXA-48, które jednocześnie wytwarzają ESBL. Jak wykazały badania, czułość podłoża chromId ESBL, dla szczepów wytwarzających karbapenemazy klasy A wynosiła 100%, klasy B - 98%, klasy D - 70%, natomiast swoistość tego podłoża, w zależności od zespołu badawczego wynosiła 24,2% lub 19% (Tabela 10). Ze względu na niską swoistość, wykorzystanie tego podłoża w celu izolacji szczepów wytwarzających karbapenemazy nie będzie właściwym wyborem w środowisku, w którym producenci karbapenemaz występują sporadycznie, a bardzo rozprzestrzenione są szczepy wytwarzające ESBL, będą one bowiem dominować wśród uzyskanych hodowli bakteryjnych. Podłoże to może jednak odegrać ważną rolę we wspomnianych badaniach epidemiologicznych w środowisku, w którym szczepy wytwarzające karbapenemazy występują często.

Przykład podłoża chromId ESBL wyraźnie pokazuje jak ważna jest wiedza na temat lokalnej epidemiologii szczepów wytwarzających karbapenemazy, a także ogólna wiedza dotycząca czułości i swoistości poszczególnych podłoży chromogennych. Szczegółowa analiza wyników zawartych w poniższych tabelach przekracza ramy niniejszego opracowania, niemniej jednak wskazane jest zapoznanie się z nimi, zwłaszcza przez osoby, wykorzystujące podłoża chromogenne w rutynowej diagnostyce mikrobiologicznej.

Podłoża chromogenne niewątpliwie są bardzo wartościowym i godnym polecenia narzędziem do zastosowania w rutynowej diagnostyce mikrobiologicznej szczepów wytwarzających karbapenemazy. Bardzo trudno jednak jest wskazać, które podłoże chromogenne jest optymalne do wykrywania CPE, ze względu na różne typy karbapenemaz oraz dominację poszczególnych typów karbapenemaz w poszczególnych regionach geograficznych. Niewątpliwie, wiedza na temat sytuacji epidemiologicznej danego szpitala lub regionu ułatwia dokonanie wyboru odpowiedniego podłoża chromogennego,

najbardziej dostosowanego do lokalnych potrzeb. Bez względu na rodzaj użytego podłoża, uzyskanie wzrostu na podłożu chromogennym na pewno stanowi wskazówkę do wykonania dalszej diagnostyki w celu potwierdzenia lub wykluczenia obecności karbapenemazy w wyhodowanym szczepie bakterii. Niestety, brak wzrostu nie oznacza, że w posianej próbce nie występował szczep bakterii wytwarzający karbapenemazę. Z tego względu wynik posiewu na podłożu chromogenne należy interpretować bardzo ostrożnie, a w końcowej analizie zawsze uwzględniać wyniki lekowrażliwości oraz wyniki otrzymane w innych testach diagnostycznych [54, 55].

Tabela 10. Wyniki ewaluacji otrzymane dla różnych podłoży mikrobiologicznych stosowanych w diagnostyce szczepów wytwarzających karbapenemazy [53].

Podłoże	Ogólna czułość (%)	Czułość (%) w zależności od klasy karbapenemazy (liczba badanych izolatów)			Swoistość (%) (liczba badanych izolatów nie wytwarzających karbapenemaz)	Referencje
		Class A	Class B	Class D		
Supercarba	95.6	100 (18)	90 (52)	100 (44)	82.2 (62)	Nordmann P. i wsp., 2012 [56]
ChromID ESBL	87.7	100 (18)	98 (52)	70 (44)	24.2 (62)	
CHROMagar KPC	40.3	66.7 (18)	55.8 (52)	13.6 (44)	85.5 (62)	
Supercarba	96.5	100 (20)	92 (51)	100 (43)	60.7 (28)	Girlich D. i wsp., 2012 [57]
CHROMagar KPC	43	70 (20)	58.8 (51)	11.6 (43)	67.8 (28)	
Brilliance CRE	76.3	85 (20)	78.4 (51)	69.8 (43)	57.1 (28)	
Brilliance CRE	86	100 (17)	72 (25)	88 (58)	40 (77)	Huang T. i wsp., 2012 [58]
Colorex KPC	48	100 (17)	52 (25)	31 (58)	39 (77)	
Supercarba	97	100 (17)	88 (25)	100 (58)	35 (77)	
Brilliance CRE	78	83 (12)	79 (103)	67 (15)	66 (70)	Wilkinson K.M. i wsp., 2012 [59]
ChromID Carba	91	100 (12)	93 (103)	67 (15)	89 (70)	
ChromID ESBL	96	100 (12)	98 (103)	80 (15)	19 (70)	
Colorex KPC	56	83 (12)	52 (103)	60 (15)	77 (70)	
Brilliance CRE	94	100 (36)	94 (34)	84 (25)	71 (160)	Cohen Stuart J. i wsp., 2012 [60]
RambaChrom KPC	95	95 (18)	ND (0)	ND (0)	77.1 (32)	

Tabela 11. Wyniki ewaluacji otrzymane dla różnych podłoży mikrobiologicznych stosowanych w diagnostyce szczepów wytwarzających karbapenemazy [54].

Podłoże	Całkowita liczba szczepów/ liczba szczepów wytwarzających karbapenemazę	Czułość (%)	Swoistość (%)	Kraj	Dominujący enzym	Referencje
CHROMagar KPC	122/41	100	98.4	Izrael	KPC	Samra Z. i wsp., 2008 [62]
CHROMagar KPC	139/33	84.9	88.7	Izrael	KPC	Adler A. i wsp., 2011 [63]
CHROMagar KPC	126/46	97.8		Grecja	KPC, VIM	Panagea T. i wsp., 2011 [64]
ChromID ESBL	200/73	92.4	93.3			Vrioni G. i wsp., 2012 [65]
ChromID ESBL		92.4	84.7			
ChromID CARBA		92.4	96.9			
CHROMagar KPC	150/47	76.6	75.7	USA	KPC	Vasoo S. i wsp., 2014 [66]
Remel Spectra CRE		97.8	86.4			
ChromID CARBA	177/86	96.5	91.2	Grecja	KPC	Papadimitriou-Olivgeris M. i wsp., 2014 [67]
ChromID CARBA	302/33	57.6	98.9	Turcja	OXA-48	Zarakolu P. i wsp., 2015 [68]
ChromID OXA-48		75.8	99.3			
Brilliance CRE	236/33	97	87.9	UK	NDM	Davies F. i wsp., 2016 [69]
ChromID CARBA		97	91.5			
Colorex mSuperCarba		90.9	92.4			
Brilliance CRE	912/329	96.8	90.9	Grecja	KPC	Papadimitriou-Olivgeris M. i wsp., 2016 [70]
CHROMagar KPC		99.2	78.2			

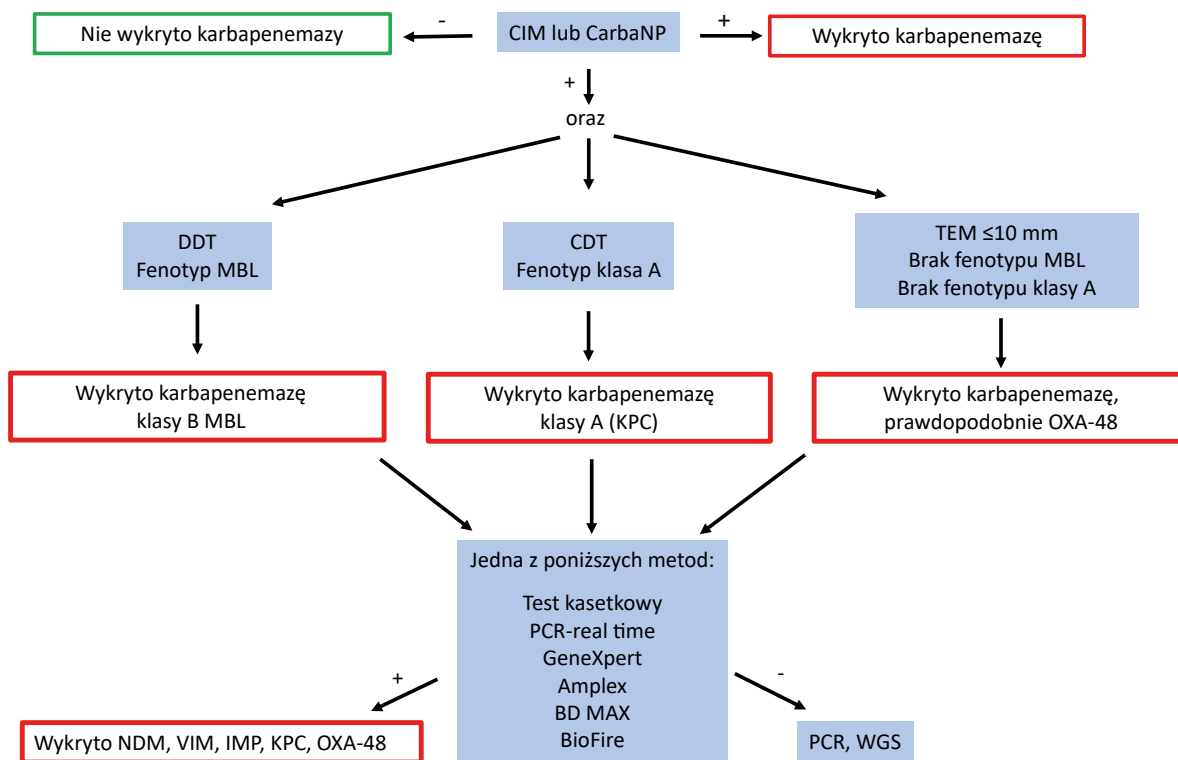
4.10. Interpretacja wyników uzyskanych przy użyciu poszczególnych metod diagnostycznych

Metoda	Interpretacja wyniku dodatniego
<ul style="list-style-type: none"> • Test kombinowany CDT (MEM, MEM/K) • Test zbliżeniowy DDST-EDTA (CAZ, IPM, EDTA) • Krążek z TEM • Testy komercyjne dyfuzyjno-krążkowe oraz z gradientem stężeń antybiotyku (Mast, Rosco, Liofilchem, bioMérieux) 	<p>Podejrzanie wytwarzania karbapenemazy klasy A, B lub D Ustalenie rodzaju karbapenemazy wymaga dalszych badań</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Carba NP <i>in-house</i> • Testy komercyjne: Rapidec® Carba NP (bioMérieux), test Carba (Diagnostics, Argenta), test β-Carba (BioRad), • CarbAcineto <i>in-house</i> • CIM 	<p>Wykryto karbapenemazę. Ustalenie rodzaju karbapenemazy wymaga dalszych badań.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Phoenix – CPO Detect (BD) 	<p>Wykryto karbapenemazę klasy A, B, D Ustalenie rodzaju karbapenemazy wymaga dalszych badań</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Vitek 2 (bioMérieux), Micro Scan (Beckman Coulter) 	<p>Ostrzeżenie o możliwości występowania karbapenemazy</p>
<ul style="list-style-type: none"> • MALDI Biotyper System - MBT STAR-Carba IVD Kit (Bruker, BD) 	<p>Wykryto karbapenemazę. Ustalenie rodzaju karbapenemazy wymaga dalszych badań.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Test kasetkowy RESIST (Coris BioConcept) • Test kasetkowy Carba-5 (NG BioTech) 	<p>Wykryto karbapenemazę: NDM, VIM, IMP, KPC, OXA-48. Uwaga: Wynik ujemny nie wyklucza obecności innego rodzaju karbapenemazy w badanym szczepie.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • GeneXpert (Cepheid) • BD MAX Check-Points CPO (BD) • BioFire FilmArray (bioMérieux) 	<p>Wykryto karbapenemazę: NDM, VIM, (IMP), KPC, OXA-48 Uwaga: Wynik ujemny nie wyklucza obecności innego rodzaju karbapenemazy w badanym szczepie.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • GenieII (Amplex, Argenta) - różne warianty paneli eazyplex® SuperBug <ul style="list-style-type: none"> ○ KPC, VIM, NDM, OXA-48, OXA-23, OXA-40, OXA-181 ○ KPC, VIM, NDM, OXA-48, OXA-181, CTX-M-1, CTX-M-9 ○ IMP, IMI, GES, GIM ○ OXA-23, OXA-40, OXA58 oraz NDM ○ KPC, VIM, NDM, OXA-48, OXA-23, OXA-40, OXA-58 ○ KPC, VIM, NDM, OXA-48, OXA-181, IMP • Verigene (Luminex) • Check-Points systems (Check-Point) 	<p>Wykryto karbapenemazę: NDM, VIM, IMP, KPC, OXA-48 ... (rodzaj wykrytej karbapenemazy zależy od użytego panelu/systemu automatycznego) Uwaga: Wynik ujemny nie wyklucza obecności innego rodzaju karbapenemazy w badanym szczepie.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • PCR-klasyczny • Real-time PCR 	<p>Wykryto karbapenemazę, np. NDM, KPC, VIM</p>
<ul style="list-style-type: none"> • WGS 	<p>Wykryto karbapenemazę, np. NDM-20, KPC-2, VIM-1</p>

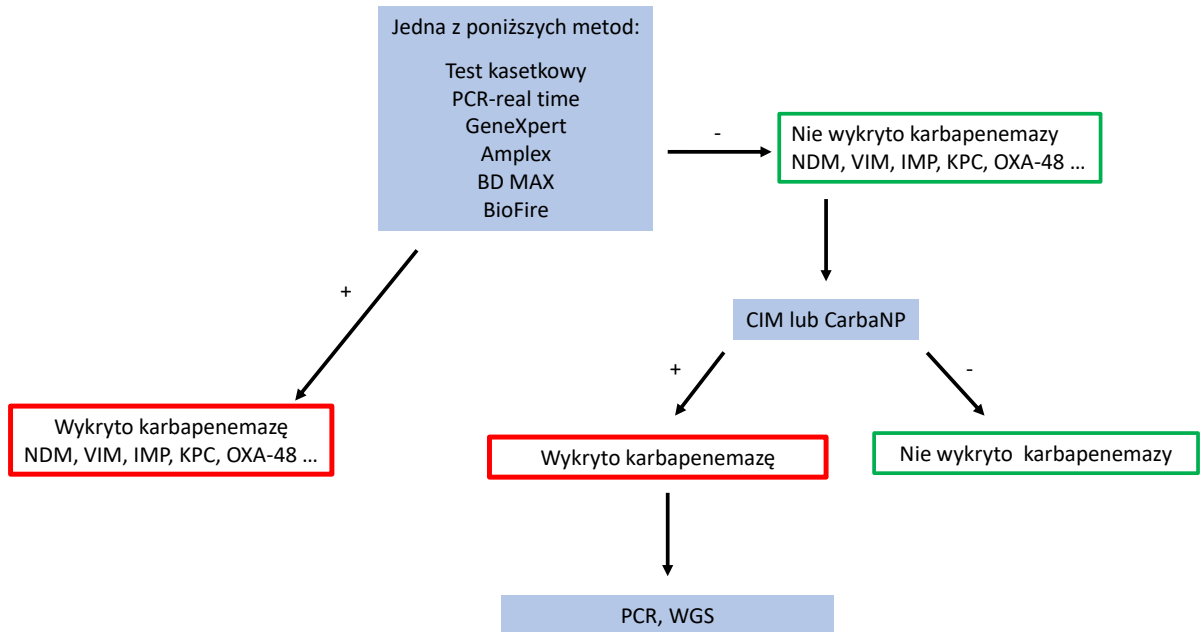
4.11. Podsumowanie

- Od czasu pierwszych doniesień dotyczących izolacji szczepów *Enterobacterales* wytwarzających karbapenemazy opracowano wiele metod umożliwiających ich wykrywanie, co sprawia iż prawidłowa i wiarygodna diagnostyka zmierzająca do wykrycia i identyfikacji rodzaju karbapenemazy w szczepach *Enterobacterales* jest możliwa w każdym laboratorium mikrobiologicznym.
- Ze względu na liczne możliwości diagnostyczne, bardzo trudno jest zaproponować jeden uniwersalny schemat postępowania, wspólny dla wszystkich laboratoriów. Z tego powodu algorytmy przedstawione w niniejszym opracowaniu stanowią tylko wskazówkę i propozycję, którą należy dostosować do własnych potrzeb i możliwości.
- Optymalnym postępowaniem jest wykonanie pełnej diagnostyki zakończonej identyfikacją rodzaju karbapenemazy wytwarzanej przez badany szczep *Enterobacterales*. Wynik taki ma bowiem największe znaczenie zarówno z punktu widzenia epidemiologicznego jak i terapeutycznego.
- Niezwykle istotne znaczenie odgrywa prawidłowa interpretacja wyniku otrzymanego przy wykorzystaniu poszczególnych metod diagnostycznych.
- Obecnie, w diagnostyce karbapenemaz dopuszczalne jest stosowanie wszystkich dostępnych testów i metod opisanych w niniejszym opracowaniu, a także innych możliwości oferowanych przez dynamicznie rozwijający się w tym zakresie rynek metod komercyjnych. Wprowadzenie nowych metod do diagnostyki zawsze musi być poparte rzetelną wiedzą odnośnie ich wiarygodności, czułości i swoistości.

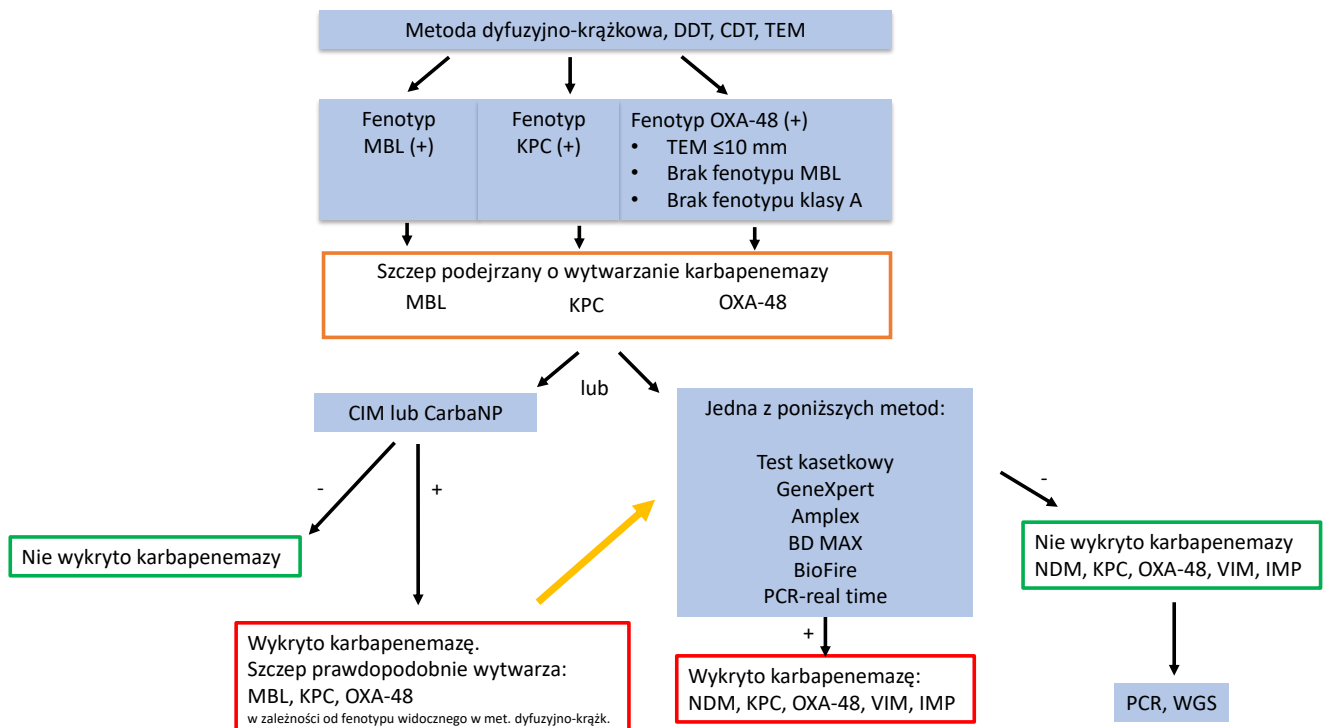
Wykrywanie i identyfikacja karbapenemaz u pałeczek *Enterobacterales* – algorytm 1



Wykrywanie i identyfikacja karbapenemaz u pałeczek *Enterobacterales* – algorytm 2



Wykrywanie i identyfikacja karbapenemaz u pałeczek *Enterobacterales* – algorytm 3



Piśmiennictwo

1. Nordmann P., Naas T., Poirel L.: Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1791-8
2. Codjoe F.S., Donkor E.S.: Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci (Basel)* 2017; 6: 1
3. Bush K., Bradford P.A.: Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2020; 33: e00047-19
4. Public Health England. UK Standards for Microbiology Investigations. Detection of bacteria with carbapenem-hydrolysing β -lactamases (carbapenemases). 2022
5. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. EUCAST Version 2.0, 2017r.
6. Lee K., Lim Y. S., Yong D. i wsp.: Evaluation of the Hodge test and the imipenem-EDTA double-disk synergy test for differentiating metallo- β -lactamase producing isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol* 2023; 41: 4623-4629
7. Doi Y., Potoski B.A., Adams-Haduch J.M. i wsp.: Simple disk-based method for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-type β -lactamase by use of a boronic acid compound. *J Clin Microbiol* 2008; 46, 4083-4086
8. Glupczynski Y., Huang T.D., Bouchahrouf W. i wsp.: Rapid emergence and spread of OXA-48-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Belgian hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 168-172
9. van Dijk K., Voets G., Scharringa J. i wsp.: A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA48 carbapenemases in Enterobacteriaceae using phenyl boronic acid, dipicolinic acid, and temocillin. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:345-9
10. Doyle D., Peirano G., Lascols C. i wsp.: Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3877-80
11. Noster J., Thelen P., Hamprecht A.: Detection of Multidrug-Resistant Enterobacterales - From ESBLs to Carbapenemases. *Antibiotics* 2021; 10: 1140.
12. Tamma P.D., Simner P.J.: Phenotypic Detection of Carbapenemase - Producing Organisms from Clinical Isolates. *J Clin Microbiol* 2018; 56: e01140-18
13. Woodford N., Eastaway A.T., Ford M. i wsp.: Comparison of BD Phoenix, Vitek 2, and MicroScan automated systems for detection and inference of mechanisms responsible for carbapenem resistance in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2999-3002
14. Kuchibiro T., Komatsu M., Yamasaki K. i wsp.: Evaluation of the VITEK2 AST-XN17 card for the detection of carbapenemase - producing Enterobacterales in isolates primarily producing metallo β -lactamase. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022; 41: 723-732
15. Anantharajah A., Tossens B., Olive N. i wsp.: Performance Evaluation of the MBT STAR[®]- Carba IVD Assay for the Detection of Carbapenemases with MALDI-TOF MS. *Front Microbiol* 2019; 10: 1413
16. Cordovana M., Abdalla M., Ambretti S.: Evaluation of the MBT STAR-Carba Assay for the Detection of Carbapenemase Production in Enterobacteriaceae and Hafniaceae with a Large Collection of Routine Isolates from Plate Cultures and Patient-Derived Positive Blood Cultures. *Microb Drug Resist* 2020; 26: 1298-1306
17. Gaibani P., Galea A., Fagioni M. i wsp.: Evaluation of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2609-13
18. Cordovana M., Kostrzewa M., Glandorf J. i wsp.: A Full MALDI-Based Approach to Detect Plasmid-Encoded KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol.* 2018; 9: 2854

19. Nordmann P., Poirel L., Dortet L.: Rapid detection of carbapenemase - producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1503-7
20. Dortet L., Poirel L., Nordmann P.: Further proofs of concept for the Carba NP test. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1269
21. Literacka E., Herda M., Baraniak A. i wsp.: Evaluation of the Carba NP test for carbapenemase detection in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp., and its practical use in the routine work of a national reference laboratory for susceptibility testing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36, 2281–2287
22. Dortet L., Poirel L., Errera C. i wsp.: CarbAcineto NP test for rapid detection of carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 2359-64
23. van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G.N. i wsp.: The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One* 2015; 10: e0123690
24. www.korld.edu.pl; strona internetowa Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD)
25. Jenkins S., Ledebor N.A., Westblade L.F. i wsp.: Evaluation of NG-Test Carba 5 for Rapid Phenotypic Detection and Differentiation of Five Common Carbapenemase Families: Results of a Multicenter Clinical Evaluation. *J Clin Microbiol* 2020; 58: e00344-20
26. Zhu Y., Jia P., Li X. i wsp.: Carbapenemase detection by NG-Test CARBA 5-a rapid immunochromatographic assay in carbapenem-resistant *Enterobacterales* diagnosis. *Ann Transl Med* 2021; 9: 769
27. Saito K., Mizuno S., Nakano R. i wsp.: Evaluation of NG-Test CARBA 5 for the detection of carbapenemase-producing Gram-negative bacilli. *J Med Microbiol* 2022; 71
28. Baeza L.L., Pfennigwerth N., Greissl C. i wsp.: Comparison of five methods for detection of carbapenemases in Enterobacterales with proposal of a new algorithm. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 1286
29. Bonnin R.A., Jousset A.B., Emeraud C. i wsp.: Genetic Diversity, Biochemical Properties, and Detection Methods of Minor Carbapenemases in Enterobacterales. *Front Med (Lausanne)* 2021; 7: 616490
30. Grundmann H., Glasner C., Albigier B. i wsp.: European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) Working Group. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 153-163
31. Hammoudi Halat D., Ayoub Moubareck C.: The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9: 186
32. Public Health England. Commercial assays for the detection of acquired carbapenemases. 2022
33. Jin S., Lee J.Y., Park J.Y. i wsp.: Xpert Carba-R assay for detection of carbapenemase-producing organisms in patients admitted to emergency rooms. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e23410
34. Traczewski M.M., Carretto E., Canton R. i wsp.: Multicenter Evaluation of the Xpert Carba-R Assay for Detection of Carbapenemase Genes in Gram-Negative Isolates. *J Clin Microbiol* 2018; 56: e00272-18
35. Vergara A., Moreno-Morales J., Roca I. i wsp.: A comparative study between real-time PCR and loop-mediated isothermal amplification to detect carbapenemase and/or ESBL genes in Enterobacteriaceae directly from bronchoalveolar lavage fluid samples. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 1453-1457

36. Haldorsen B.C., Janice J., Samuelsen Ø.: Evaluation of the Amplex eazyplex® SuperBug Acineto test for detection of acquired OXA and NDM carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 24: 340-341
37. García-Fernández S., Morosini M.I., Marco F. i wsp.: Evaluation of the eazyplex® SuperBug CRE system for rapid detection of carbapenemases and ESBLs in clinical Enterobacteriaceae isolates recovered at two Spanish hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1047-50
38. Sękowska A., Bogiel T.: The Evaluation of Eazyplex® SuperBug CRE Assay Usefulness for the Detection of ESBLs and Carbapenemases Genes Directly from Urine Samples and Positive Blood Cultures. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11: 138
39. Zalas-Więcek P., Gospodarek-Komkowska E., Smalczewska A.: Rapid Detection of Genes Encoding Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Carbapenemase in Clinical *Escherichia coli* Isolates with eazyplex SuperBug CRE System. *Microb Drug Resist* 2020; 26: 1245-1249
40. Girlich D., Oueslati S., Bernabeu S. i wsp.: Evaluation of the BD MAX Check-Points CPO Assay for the Detection of Carbapenemase Producers Directly from Rectal Swabs. *J Mol Diagn* 2020; 22: 294-300
41. Chung H.S., Lee M.: Verification of the performance of the BD MAX Check-Points CPO Assay on clinical isolates. *Journal of Laboratory Medicine* 2020; 44: 165-168
42. Probst K., Boutin S., Bandilla M. i wsp.: Fast and automated detection of common carbapenemase genes using multiplex real-time PCR on the BD MAX™ system. *J Microbiol Methods* 2021; 185: 106224
43. García-Fernández S., Simner P.J., Thomson G. i wsp.: Rapid identification from rectal swabs of the clinically most relevant carbapenemase genes from gram-negative bacteria using the BD MAX Check-Points CPO Assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2022; 102: 115554
44. Yoo I.Y., Shin D.P., Heo W. i wsp.: Comparison of BD MAX Check-Points CPO assay with Cepheid Xpert Carba-R assay for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae directly from rectal swabs. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2022; 103: 115716
45. Antonelli A., Arena F., Giani T. i wsp.: Performance of the BD MAX™ instrument with Check-Direct CPE real-time PCR for the detection of carbapenemase genes from rectal swabs, in a setting with endemic dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 86: 30-4
46. Yoo I.Y., Huh K., Shim H.J. i wsp.: Evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel for rapid detection of respiratory bacterial pathogens and antibiotic resistance genes in sputum and endotracheal aspirate specimens. *Int J Infect Dis* 2020; 95: 326-331
47. Lee S.H., Ruan S.Y., Pan S.C. i wsp.: Performance of a multiplex PCR pneumonia panel for the identification of respiratory pathogens and the main determinants of resistance from the lower respiratory tract specimens of adult patients in intensive care units. *J Microbiol Immunol Infect* 2019; 52: 920-928
48. Berinson B., Both A., Berneking L. i wsp.: Usefulness of BioFire FilmArray BCID2 for Blood Culture Processing in Clinical Practice. *J Clin Microbiol* 2021; 59: e0054321
49. Peri A.M., Ling W., Furuya-Kanamori L. i wsp.: Performance of BioFire Blood Culture Identification 2 Panel (BCID2) for the detection of bloodstream pathogens and their associated resistance markers: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *BMC Infect Dis* 2022; 22: 794
50. Al-Zahrani I.A.: Routine detection of carbapenem-resistant gram-negative bacilli in clinical laboratories. A review of current challenge. *Saudi Med J* 2018; 39: 861-872
51. Osei Sekyere J., Govinden U., Essack S.Y.: Review of established and innovative detection methods for carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *J Appl Microbiol* 2015; 119: 1219-33

-
52. Baeza L.L., Pfennigwerth N., Greissl C. i wsp.: Comparison of five methods for detection of carbapenemases in Enterobacterales with proposal of a new algorithm. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 1286
 53. Viau R., Frank K.M., Jacobs M.R. i wsp.: Intestinal Carriage of Carbapenemase-Producing Organisms: Current Status of Surveillance Methods. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 1-27
 54. Perry J.D.: A Decade of Development of Chromogenic Culture Media for Clinical Microbiology in an Era of Molecular Diagnostics. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30: 449-479
 55. Osei Sekyere J., Govinden U., Essack S.Y.: Review of established and innovative detection methods for carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *J Appl Microbiol* 2015; 119: 1219-33
 56. Nordmann P., Girlich D., Poirel L.: Detection of carbapenemase producers in Enterobacteriaceae by use of a novel screening medium. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2761-6
 57. Girlich D., Poirel L., Nordmann P.: Comparison of the SUPERCARBA, CHROMagar KPC, and Brilliance CRE screening media for detection of Enterobacteriaceae with reduced susceptibility to carbapenems. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 214-7
 58. Huang T., Berhin C., Glupczynski Y.: Comparative evaluation of the performance of selective media for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolates, Abstr 280. 32nd Reun Inderdiscip Chimiother Anti Infect, Paris, France. 2012
 59. Wilkinson K.M., Winstanley T.G., Lanyon C. i wsp.: Comparison of four chromogenic culture media for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3102-4
 60. Cohen Stuart J., Voets G., Rottier W. I wsp.: Evaluation of the Oxoid Brilliance™ CRE Agar for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 1445-9
 61. Hirsch E.B., Chang K.T., Zucchi P.C. i wsp. An evaluation of multiple phenotypic screening methods for Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae. *J Infect Chemother* 2014; 20: 224-7
 62. Samra Z., Bahar J., Madar-Shapiro L. i wsp.: Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3110–3111
 63. Adler A., Navon-Venezia S., Moran-Gilad J. i wsp.: Laboratory and clinical evaluation of screening agar plates for detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from surveillance rectal swabs. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2239–2242
 64. Panagea T., Galani I., Souli M. i wsp.: Evaluation of CHROMagar™ KPC for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in rectal surveillance cultures. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 124–128
 65. Vrioni G., Daniil I., Voulgari E. i wsp.: Comparative evaluation of a prototype chromogenic medium (ChromID CARBA) for detecting carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in surveillance rectal swabs. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1841–1846
 66. Vasoo S., Lolans K., Li H. i wsp.: Comparison of the CHROMagar™ KPC, Remel Spectra™ CRE, and a direct ertapenem disk method for the detection of KPC-producing Enterobacteriaceae from perirectal swabs. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;78: 356–359.
 67. Papadimitriou-Oliveris M., Bartzavali C., Christofidou M. i wsp.: Performance of chromID® CARBA medium for carbapenemases-producing Enterobacteriaceae detection during rectal screening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 35–40
 68. Zarakolu P., Day K.M., Sidjabat H.E. i wsp.: Evaluation of a new chromogenic medium, chromID OXA-48, for recovery of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from patients at a university hospital in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 519–525
-

69. Davies F., Donaldson H., Shibu P. i wsp.: Evaluation of different media for introduction of a CPE-screening programme at a UK hospital. Abstr P1018. 26th Eur Congr Clin Microbiol Infect Dis, 2016.
 70. Papadimitriou-Olivgeris M., Vamvakopoulou S., Spyropoulou A. i wsp.: Performance of four different agar plate methods for rectal swabs, synergy disk tests and metallo- β -lactamase Etest for clinical isolates in detecting carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. J Med Microbiol 2016; 65: 954-961
 71. Tamma P.D., Simner P.J.: Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. J Clin Microbiol 2018; 56: e01140-18
-

5. Antybiotyki starszych generacji stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez CPE

- antybiotyki starszych generacji mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu zakażeń wywołanych przez pałeczki jelitowe odporne na karbapenemy
- bardzo często w terapii CPE konieczne jest stosowanie maksymalnie tolerowalnych dawek
- **pełna informacja dotycząca poniższych leków znajduje się w charakterystyce produktów leczniczych i monografiach szczegółowych substancji leczniczych** – poniższe informacje zawierają jedynie uwagi w odniesieniu do szczepów CPE

5.1. Gentamycyna i tobramycyna [1-8]

Mechanizm działania:

- gentamycyna i tobramycyna należą do aminoglikozydów I generacji:
 - łączą się z docelowym białkiem 16S rRNA na podjednostce 30S rybosomu bakteryjnego zmieniając jego konformację przestrzenną zakłócając syntezę białka – powstają krótkie i/lub wadliwe łańcuchy białkowe
 - u bakterii Gram-ujemnych uszkadzają zależny od tlenu transport aktywny przez błonę komórkową – efekt bakteriobójczy
 - penetrując do przestrzeni periplazmatycznej u bakterii Gram-ujemnych tworzą dodatkowe pory, przez które uciekają substancje budulcowe, ale równocześnie zwiększając dostępność dla innych antybiotyków do miejsca docelowego np.: betalaktamów (zjawisko nie dotyczy *Pseudomonas* spp.)
 - podejrzewa się, że prawdopodobnie działają również poprzez nagromadzenie reaktywnych form tlenu w wyniku wyczerpania białek biorących udział w reakcjach utleniania-redukcji, co odpowiada za efekt bakteriobójczy
 - posiadają efekt poantybiotyczny, jeden z dłuższych wśród antybiotyków; jest to czas aktywnego działania antybiotyku w interwale dawkowania
- aktywność aminoglikozydów zależy od stężenia; z uwagi na znaczną toksyczność wymagają monitorowania stężeń: stężenia maksymalnego C_{max} (C_{peak}) i stężenia minimalnego C_{min} (C_{trough})
- za aktywność antybiotyku odpowiada stężenie maksymalne, natomiast za bezpieczeństwo terapii (toksyczność) stężenie minimalne
- gentamycyna pomimo szerokiego i częstego stosowania pozostaje często jako jedną z nielicznych opcji terapeutycznych w leczeniu zakażeń CPE

Spektrum aktywności:

- tlenowe bakterie Gram-ujemne należące do *Enterobacterales*: *Echerichia coli*, *Klebsiellaceae*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Francisella tularensis*, *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia* spp.
- tlenowe bakterie Gram-dodatnie: *Staphylococcus aureus* (wrażliwy na metycylinę – MSSA, odporny na metycylinę – MRSA), *Staphylococcus lugdunensis*, gronkowce koagulazoujemne (tylko w terapii skojarzonej)
- pałeczki Gram-ujemne niefermentujące: *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.

Wskazania do stosowania:

- zakażenie łożyska krwi w połączeniu z innymi antybiotykami
- zakażenia szpitalne szczepami CPE ośrodkowego układu nerwowego, w tym zapalenie opon mózgowo rdzeniowych w połączeniu z innymi antybiotykami

- zapalenie wsierdza w połączeniu z innymi antybiotykami
- zapalenie kości i szpiku, gdy inne zarejestrowane antybiotyki są nieaktywne - w skojarzeniu
- infekcje miednicy mniejszej w połączeniu z innymi antybiotykami
- zapalenie otrzewnej w połączeniu z innymi antybiotykami
- sepsa lub wstrząs septyczny, dodatkowe empiryczne pokrycie Gram-ujemne
- powikłane zakażenie dróg moczowych, w tym szpitalne odcewnikowe, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi antybiotykami
- szpitalne zapalenie płuc - tylko w skojarzeniu z innymi antybiotykami
- respiratorowe zapalenie - płuc tylko w skojarzeniu z innymi antybiotykami
- mukowiscydoza w skojarzeniu z aztreonamem lub kolistymetatem

Terapie łączone w zakażeniach CPE:

- kolistymetat (synergizm)
- aztreonam (synergizm addycyjny)
- fosfomycyna sodowa
- tygecyklina, erawacyklina, omadacyklina (prawdopodobny synergizm)
- betalaktamy z inhibitorami III generacji (synergizm hiperaddycyjny)
- sulfametoksazol/trimetoprim

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa wobec CPE:

- aminoglikozydy I generacji często są jedynymi wykazującymi aktywność wobec izolatów CPE
- szczepy wytwarzające karbapenemazy często kumulują różne mechanizmy oporności, jednak zdarza się, że są wrażliwe *in vitro* na gentamycynę, rzadziej na tobramycynę
- jeżeli nie występuje ekspresja enzymu metylotransferazy 16S rRNA (16S RMT-azy), CPE powinny być wrażliwe na gentamycynę i tobramycynę
- aminoglikozydy wymagają oznaczania wrażliwości: mogą być aktywne przeciwko KPC, GES, NDM (w tym MBL, VIM) OXA z lub bez ekspresji CTX-M
- zaletą gentamycyny (tobramycyny) jest:
 - możliwość kojarzenia z innymi antybiotykami w zakażeniach łożyska krwi
 - możliwość stosowania gentamycyny lub tobramycyny dokanałowo
 - możliwość stosowania tobramycyny wziewnie (postacie zawierające genatmicynę wziewną w Polsce nie są dostępne)
- preferowanym antybiotykiem w zakażeniach CPE jest gentamycyna w przeciwieństwie do tobramycyny
- tobramycyna jest antybiotykiem ma lepiej udokumentowaną skuteczność w leczeniu zakażeń *Pseudomonas spp.*

Dawkowanie:

- w leczeniu zakażeń CPE bezwzględnie konieczne jest WYSOKIE dawkowanie gentamycyny i tobramycyny
- **zakażenia łożyska naczyniowego**, zakażenia dróg oddechowych, otrzewnej i miednicy mniejszej, a także zakażenia OUN (dotyczy podania i.v.): **5-7 mg/kg i.v. wg IBW**, podawane we wlewie 30-minutowym lub godzinnym; podawane raz na dobę, poprzedzone odpowiednim nawodnieniem pacjenta przed podaniem wlewu; w przypadku pacjentów niewydolnych nerkowo pierwsza dawka warunkowo maksymalna (dawka inicjująca) a następnie należy wydłużyć interwały adekwatnie do wydolności nerek co 36 godz., 48 godz., 60 godz., 72 godz.
- **zakażenia dróg moczowych 3-5 mg/kg i.v. wg IBW**, podawane raz na dobę lub adekwatnie do wydolności nerek; jeżeli wartość MIC oznaczona przez mikrobiologa jest bliska wartości granicznej można podać 7 mg/kg

- **zakażenia ośrodkowego układu nerwowego** – podanie dordzeniowe, dokanałowe:
 - siarczan gentamycyny: 1-4 mg w 3 ml 0,9% chlorku sodu, maksymalna dawka 8 mg siarczanu gentamycyny na dzień
 - siarczan tobramycyny: 1-4 mg w 3 ml 0,9% chlorku sodu, maksymalna dawka 8 mg siarczanu tobramycyny na dzień
 - gotowe produkty zawierające gentamycynę i tobramycynę zarejestrowane do podawania intratekalnie nie są dostępne w Polsce!
- **zakażenia dróg oddechowych** (nebulizacje):
 - siarczan tobramycyny 300 mg co 12 godz.
 - siarczan gentamycyny 80-160 mg co 12 lub 24 godz. dodając 2ml 0,9% chlorku sodu
 - gotowe produkty zawierające siarczan gentamycyny zarejestrowane do nebulizacji/wziewnie nie są dostępne w Polsce!
 - w przypadku pacjentów ze skurczem oskrzeli konieczna inicjacyjna terapia 2,5-5 mg salbutamolem przed nebulizacją gentamycyną lub tobramycyną

Monitorowanie stężeń:

- LC-MS, testy immunofluorescencyjne, HPLC
- zakres stężeń: dla schematów jednodawkowych stosowanych w terapii CPE
 - stężenie minimalne $C_{\min} < 2\text{mg/L}$ gentamycyny/tobramycyny
 - stężenie maksymalne $C_{\max} > 10\text{mg/L}$ gentamycyny/tobramycyny
- predyktor aktywności wg PK/PD: C_{\max}/MIC

5.2. Meropenem [9-19]

Mechanizm działania:

- antybiotyk betalaktamowy z grupy karbapenemów
- działanie bakteriobójcze meropenemu polega na hamowaniu syntezy ściany komórki bakteryjnej bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych w wyniku wiązania się z białkami wiążącym penicyliny (PBPs, ang. penicillin binding protein) w wyniku czego następuje hamowanie transpeptydacji i karboksypeptydacji ostatniego etapu sieciowania ściany komórkowej bakterii

Spektrum aktywności:

- tlenowe Gram-dodatnie: *Staphylococcus* spp (metycyliny wrażliwe), w tym *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (grupa B), Grupa *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* i *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (grupa A)
- tlenowe, Gram-ujemne: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*
- beztlenowe Gram-dodatnie: *Clostridium perfringens*, *Peptoniphilus asaccharoliticus*, *Peptostreptococcus* spp (w tym *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)
- beztlenowe Gram-ujemne: *Bacteroides caccae*, Grupa *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*

Wskazania do stosowania:

- zapalenie płuc, w tym pozaszpitalne i wewnątrzszpitalne zapalenie płuc
- respiratorowe zapalenie płuc
- zapalenie oskrzeli i płuc w przebiegu mukowiscydozy

- powikłane zakażenia układu moczowego
- powikłane zakażenia jamy brzusznej
- zakażenia śródporodowe i poporodowe
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
- ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- zakażenie łożyska naczyniowego

Terapie łączone meropenemu w zakażeniach CPE: MIC meropenemu ≤ 8 mg/l

- gentamycyna, tobramycyna (synergizm dla *Enterobacterales spp.*)
- ryfampicyna (synergizm)
- kolistymetat (synergizm)
- aztreonam (poszerzenie spektrum)
- ceftazydym/awibaktam (poszerzenie spektrum)
- fosfomycyna sodowa (poszerzenie spektrum, synergizm)

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa w terapii CPE:

- lek może być aktywny w przypadku masywnej, silnej ekspresji różnych CTX-M równocześnie tzw: hiper-ESBL

Dawkowanie w zakażeniach CPE:

- ciężkie zakażenia: 1-2 g co 8 godz. i.v.
- zakażenie ośrodkowego układu nerwowego i zakażenia łożyska krwi u krytycznie chorych 2 g co 8 godz. i.v.

Monitorowanie stężeń:

- HPLC - UV, LC-MS (lek o niewielkiej toksyczności rzeczywistej, nie wymaga monitorowania)
- zakres stężeń: C_{\min} 8-32 mg/L
 - predyktor aktywności wg PK/PD_T/MIC 100[%]

5.3. Sól sodowa metanosulfonianu kolistyny – kolistymetat [20-29]

Mechanizm działania:

- antybiotyk peptydowy z łańcuchem tłuszczowym należy do grupy polimiksyn, jest pochodzenia naturalnego od *Bacillus polymyxa*
- kolistyna jest prolekiem
- działa bakteriobójczo
- wiąże się z lipopolisacharydami (LPS) i fosfolipidami w zewnętrznej błonie komórkowej bakterii Gram-ujemnych; polimiksyny wypierają dwuwartościowe kationy z grup fosforanowych lipidów błonowych, co prowadzi do rozerwania zewnętrznej błony komórkowej, wycieku zawartości wewnątrzkomórkowej i śmierci bakterii
- oprócz działania bakteriobójczego polimiksyny mogą wiązać i neutralizować LPS oraz mogą zmniejszać patofizjologiczne działanie endotoksyn w krążeniu, co może obniżyć stężenie prokalcytoniny w surowicy krwi w praktyce klinicznej

Spektrum aktywności:

Echerichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter spp.*, oraz *Legionella spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Stenotrophomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*

Wskazania do stosowania:

- szpitalne zapalenie płuc
- respiratorowe zapalenie płuc
- zaostrzenie mukowiscydozy
- zakażenie łożyska krwi
- powikłane, szpitalne zakażenie dróg moczowych
- szpitalne, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Terapie łączone kolistymetetu w zakażeniach o etiologii CPE:

- aztreonam (synergizm)
- ryfampicyna (synergizm hiperaddycyjny)
- meropenem (synergizm)
- fosfomycyna sodowa i.v. (dane literaturowe niepewne)
- gentamycyna, tobramycyna (synergizm)
- glicylocykliny m.in. tygocyklina (dane literaturowe niepewne)

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa w terapii CPE:

- kolistymetat stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z innymi antybiotykami podawany jest pacjentom, u których wyizolowano szczepy wytwarzające karbapenemazy:
 - klasy B: w sytuacji, gdy nie ma możliwości stosowania innych antybiotyków, w tym antybiotyków betalaktamowych, również z inhibitorami, a gdzie w wyniku obecności innych mechanizmów przekazywanych horyzontalnie na ruchomych elementach genetycznych nie można zastosować innego antybiotyku (blaNDM, blaIMP, blaVIM); mogą to być szczepy *Enterobacterales* o fenotypie NDM, VIM oraz IMP
 - klasy D: OXA-48
 - klasy A: KPC oraz GES – w tego typu infekcjach rzadko stosuje się kolistymetat z uwagi na wrażliwość na inne antybiotyki

Dawkowanie:

- dożylnie: 9 mln IU - dawka nasycająca, następnie 4,5 mln IU dawka podtrzymująca co 12 godz. w 1-godzinym wlewie w 0,9% chlorek sodu (maksymalna całkowita dobową dawką 12 mln IU)
- inhalacyjnie: 2-3 mln IU co 8 godz.
- intratekalnie: dawka nasycająca 250 000 IU w 2-3 ml w 0,9 % chlorek sodu, następnie 65 000-125 000 IU w 2 ml 0,9 % chlorek sodu raz na dobę

Monitorowanie stężeń:

- metoda HPLC
- docelowe stężenie $C_{ss\ avg}$ 2mg/L
- predyktor aktywności PK/PD - AUC /MIC [50-100 mgxL/h]

5.4. Fosfomycyna sodowa [30-38]

Mechanizm działania

- fosfomycyna jest organicznym środkiem fosfonianowym
- działa szybko bakteriobójczo
- hamuje syntezę ściany komórkowej poprzez nieodwracalne hamowanie transferazy enolowo-pirogronianowej, która katalizuje pierwszy etap biosyntezy peptydoglikanu
- fosfomycyna dobrze przenika do tkanek i przenika przez barierę łożyskową i barierę krew-mózg - zapewniając poziomy terapeutyczny w moczu, płwocinie, limfie, opłucnej, otrzewnej, płynie osierdziowym i maziowym, cieczy wodnistej, nerkach, płucach i kościach

Spektrum aktywności:

- *Staphylococcus aureus*
- tlenowe bakterie Gram-ujemne: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella enterica*
- bakterie beztlenowe: *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Gatunki, których oporność nabyta może stanowić problem:

- Gram-dodatnie bakterie tlenowe: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*
- Gram-ujemne bakterie tlenowe: *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*
- Gram-dodatnie bakterie beztlenowe: *Clostridium spp.*

Szczepy o oporności pierwotnej:

- Gram-dodatnie bakterie tlenowe: *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*
- Gram-ujemne bakterie tlenowe: *Legionella pneumophila*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Morganella morganii*
- Gram-ujemne bakterie beztlenowe: *Bacteroides spp.*
- inne: *Chlamydia spp.*, *Chlamydophila spp.*, *Mycoplasma spp.*

Wskazania do stosowanie w terapii skojarzonej z innymi antybiotkami:

- powikłane zakażenia dróg moczowych
- infekcyjne zapalenie wsierdzia (skąpe dane literaturowe)
- zakażenia kości i stawów
- szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną
- powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich
- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne (skąpe dane literaturowe)
- bakteriemia związana z wyżej wymienionymi zakażeniami

Terapie łączone fosfomycyną w zakażeniach o etiologii CPE:

Terapia łączona fosfomycyną sodu jest bezwzględnie konieczna

- meropenem (synergizm)
 - kolistymetat (synergizm)
 - glicylocykliny m.in.tygecyklina (brak danych)
-

- ceftazydym/awibaktam (synergizm)
- meropenem/waborbaktam (synergizm)
- aztreonam (synergizm)
- sulfametoksazol/trimetoprim (nie wiadomo)
- gentamycyna, tobramycyna (synergizm)

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa w zakażeniach CPE:

- należy zawsze oznaczyć wrażliwość izolatu na fosfomycynę sodową: szczepy z MIC poniżej 32 mg/L uznawane są za wrażliwe
- szczepy wytwarzające betalaktamazy klasy B często są odporne, w mniejszym stopniu oporność występuje u szczepów wytwarzających betalaktamazy klasy A i D
- fosfomycyna może być alternatywna opcja terapeutyczną w stosunku do innych antybiotyków, szczególnie BLBLI w przypadku terapii CPE, jednakże zawsze wymaga skojarzenia z innym antybiotykiem (z wyjątkiem zakażeń dróg moczowych)

Dawkowanie:

- 6-8 g podawane co 6 lub 8 godz. i.v. w 5 % roztworze glukozy
- maksymalnie 24 g na dobę

Monitorowanie stężeń:

- HPLC, LC-MC
- stężenia w surowicy przy podawaniu i.v. – niezwalidowanie/ poziomy nieustalone
- predyktor PK/PD: T/MIC lub AUC/MIC wartości PKPD niezwalidowane

5.5. Temocylina [39,40]**Mechanizm działania:**

- temocylina należy do półsyntetycznych penicylin
- mechanizm działania temocyliny polega na wiązaniu z białkami BBPs (Penicillin Binding Proteins)
- temocylina hamuje reakcje teranspeptydacji i krospeptydacji ostatniego etapu tworzenia ściany komórkowej

Spektrum aktywności:

- wyłącznie bakterie Gram-ujemne *Enterobacterales*: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *E.coli*,

Wskazania do stosowania:

- powikłane zakażenia dróg moczowych
- zakażenia łożyska naczyniowego z wysiewu z dróg moczowych
- zakażenia dolnych dróg oddechowych

Terapie łączone temocyliną w zakażeniach o etiologii CPE:

- amikacyna (synergizm)
 - gentamycyna, tobramycyna (synergizm)
 - tygecyklina (synergizm)
-

- fosfomicyna sodowa (synergizm)
- meropenem (poszerzenie spektrum)

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa w zakażeniach CPE:

- temocylina nie działa na większość CPE, ale pozostaje skuteczna przeciwko niektórym pałeczkom *Enterobacterales* wytwarzającym karbapenemazy typu KPC w badaniach *in vitro*; retrospektywna analiza przypadków bakteriemii KPC (z $MIC \leq 8$ mg/l) leczonych temocyliną wykazała akceptowalne wyniki kliniczne; monoterapia temocyliną została przetestowana w przypadku wysiewu z układu moczowego do łożyska krwi ze zidentyfikowanym fenotypem KPC
- w przypadku izolatów z MIC pomiędzy 8 a 16 mg/L zasadne może być zastosowanie jednogodzinnego wlewu przyjmując dawkowanie 2 g co 8 godz. (6 g na dobę)

Dawkowanie:

- w zakażeniach dróg moczowych: 2 g co 12 godz. i.v.
- w ciężkich zakażeniach: 2 g co 8 godz. i.v.

Monitorowanie:

- temocyliny nie trzeba monitorować z uwagi na szerokie okno terapeutyczne i znikomą toksyczność ostrą i przewlekłą
- predyktor skuteczności: fT/MIC [%] = 40%

5.6. Sulfametoksazol/trimetoprim [41,42]**Mechanizm działania:**

- mieszanina sulfametoksazolu z trimetoprimem w stosunku 5:1 nazywana jest kotrimoksazolem
- sulfametoksazol to sulfonamid o średnim okresie półtrwania; działa poprzez zahamowanie syntezy kwasu foliowego poprzez konkurencyjny antagonizm z kwasem para-aminobenzoowym
- trimetoprim blokuje bakteryjną reduktazę kwasu dihydrofoliowego, która warunkuje powstawanie aktywnego biologicznie kwasu tetrahydrofoliowego

Spektrum aktywności:

- bakterie Gram-ujemne *Enterobacterales*: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *E.coli*, *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Shigella* spp.
- inne: *S. aureus* MSSA i MRSA, *S. pneumoniae*, *Pneumocystis jiroveci*

Wskazania do stosowania:

- zakażenia dróg moczowych
- powikłane zakażenia dróg moczowych
- zakażenia łożyska naczyniowego z wysiewu z dróg moczowych
- zakażenia dolnych dróg oddechowych

Terapie łączone sulfametoksazolem z trimetoprimem w zakażeniach CPE:

- amikacyna (synergizm)

- gentamycyna, tobramycyna
- tygecyklina
- fosfomycyna sodowa (synergizm)
- meropenem (porzeszenie spektrum)
- betalaktamy z inhibitorami III generacji
- kolistymet

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa wobec CPE:

- sulfametoksazol z trimetoprimem nie działa na większość CPE, ale pozostaje skuteczny przeciwko niektórym *Enterobacterales* wytwarzającym różne betalaktamazy pod warunkiem braku ekspresji dla alternatywnych szlaków syntezy folianów i dihydrofolianów
- monoterapia sulfametoksazolem z trimetoprimem może być stosowana w przypadku lekkich i umiarkowanie ciężkich zakażeń dróg moczowych o etiologii CPE, pod warunkiem potwierdzenia wrażliwości *in vitro*
- w przypadku innych postaci zakażeń lek powinien być stosowany w skojarzeniu z innym antybiotykiem

Dawkowanie:

- dożylnie: 15-20 mg/kg masy ciała w przeliczeniu na trimetoprim co 12 godz. w przypadku zakażeń układu moczowego, natomiast w przypadku zakażenia łożyska krwi co 6 godz.

Monitorowanie stężeń:

- HPLC; nie ma konieczności monitorowania stężeń sulfametoksazolu i trimetoprimu z uwagi na szerokie okno terapeutyczne:
 - dla sulfametoksazolu stężenie maksymalne C_{max} 100-150 $\mu\text{g/ml}$, stężenie minimalne C_{min} 50-70 $\mu\text{g/ml}$
 - dla trimetoprimu stężenie maksymalne C_{max} 8-10 $\mu\text{g/ml}$, stężenie minimalne C_{min} 1-4 $\mu\text{g/ml}$
- predyktor skuteczności: AUC/MIC

5.7. Amikacyna [43-45]**Mechanizm działania:**

- amikacyna należy do aminoglikozydów II generacji
- jest półsyntetyczną pochodną kanamycyny
 - łączy się z docelowym białkiem 16S r RNA na podjednostce 30S rybosomu bakteryjnego zmieniając jego konformację przestrzenną zakłócając syntezę białka – powstają krótkie i/lub wadliwe łańcuchy białkowe
 - u bakterii Gram-ujemnych uszkadza zależny od tlenu transport aktywny przez błonę komórkową – efekt bakterioobójczy
 - penetrując do przestrzeni periplazmatycznej u bakterii Gram-ujemnych powstają dodatkowe pory, przez które uciekają substancje budulcowe oraz zwiększa się dostępność dla innych antybiotyków do miejsca docelowego np.: betalaktamowych (zjawisko nie dotyczy *Pseudomonas spp.*)
 - podejrzewa się, że prawdopodobnie działa również poprzez nagromadzenie reaktywnych form tlenu w wyniku wyczerpania białek biorących udział w reakcjach utleniania-redukcji co odpowiada za efekt bakterioobójczy
 - posiada efekt poantybiotykowy jeden z dłuższych wśród antybiotyków; jest to czas aktywnego działania antybiotyku w interwale dawkowania
- aktywność aminoglikozydów zależy od stężenia

- z uwagi na znaczną toksyczność wymaga monitorowania stężeń: stężenia maksymalnego C_{max} (C_{peak}) i stężenia minimalnego C_{min} (C_{trough})
- amikacyna ma mniejszą aktywność w porównaniu z gentamycyną
- mimo szerokiego i częstego stosowania amikacyna pozostaje często jedną z nielicznych opcji terapeutycznych w leczeniu zakażeń w tym szczególnie w terapii CPE oraz ponad to w schemacie leczenia gruźlicy

Spektrum aktywności:

- bakterie Gram-ujemne: *Enterobacterales*: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *E.coli*, *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Shigella* spp.
- inne: *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Mycobacterium* spp.

Wskazania do stosowania:

- zakażenia dróg moczowych
- powikłane zakażenia dróg moczowych
- zakażenia łożyska naczyniowego z wysiewu z dróg moczowych
- zakażenia dolnych dróg oddechowych w tym szpitalne zapalenie płuc, respiratorowe zapalenie płuc
- zapalenie otrzewnej
- zakażenia ośrodkowego układu nerwowego w tym *ventriculitis*
- zakażenia skóry i tkanek miękkich – rany pooperacyjne i oparzenia skóry

Terapie łączone z amikacyną w zakażeniach o etiologii CPE:

- tygocyklina
- fosfomycyna sodowa (synergizm)
- meropenem (poszerzenie spektrum)
- betalaktamy z inhibitorami III generacji
- kolistymetat

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa wobec CPE:

- szczepy CPE na ogół są odporne na amikacynę, szczególnie gdy wytwarzają enzymy metylotransferazy 16S rRNA często występujące u CPE, zwłaszcza karbapenemazę NDM, i nadają wysoki poziom oporności na wszystkie aminoglikozydy
- w przypadku wrażliwości *in vitro* należy leczyć wysoką, pojedynczą i maksymalnie tolerowaną dawką dobową, nawadniając bezpośrednio przed każdym podaniem pacjenta oraz łącząc z innym aktywnym antybiotykiem
- miejsce zakażenia prawdopodobnie będzie głównym wyznacznikiem przydatności leczenia opartego na aminoglikozydach; penetracja tkanek w płucach, mózgu, kościach i stawach może być suboptymalna dla maksymalnego działania bakteriobójczego amikacyny

Dawkowanie:

- **25-30 mg/kg wg IBW i.v.** – w jednej dobowej dawce, w 30-minutowej lub godzinnej infuzji w zakażeniach: łożyska krwi, dróg oddechowych, jamy brzusznej
- **15 mg/kg wg IBW i.v.** – w 30-minutowej infuzji w zakażeniach dróg moczowych – chyba, że wyizolowany czynnik etiologiczny zakażenia charakteryzuje się wysoką lub graniczną wartością MIC (w takiej sytuacji, w przypadku braku innych opcji

terapeutycznych nawet 30 mg/kg wg IBW i.v.)

- 20-30 mg na dobę dokanałowo, dordzeniowo w 3 ml 0,9 % chlorek sodu

Monitorowanie:

- LC-MS, testy immunofluorescencyjne, immunoenzymatyczne
- zakres stężeń: dla schematów jednodawkowych stosowanych w terapii CPE:
 - stężenie minimalne $C_{\min} < 5 \text{ mg/L}$
 - stężenie maksymalne $C_{\max} > 40 \text{ mg/L}$
- predyktor aktywności wg PK/PD: C_{\max}/MIC

Piśmiennictwo:

1. Doi Y., Paterson D.L. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015 Feb;36: 74-84.
2. PHE. English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance (ESPAUR) Report. 2017. <https://web.archive.nationalarchives.gov.uk/20191003132022/https://www.gov.uk/government/publications/english-surveillance-programme-antimicrobial-utilisation-and-resistance-espaur-report>.
3. Alsultan A., Abouelkheir M., Elsharawy Y. i wsp. Optimizing gentamicin dosing in pediatrics using Monte Carlo simulations. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38: 390-395.
4. American Academy of Pediatrics (AAP). In: Kimberlin D.W., Barnett E.D., Lynfield R. i wsp. *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 32nd ed. American Academy of Pediatrics; 2021
5. Cook A.M., Mieure K.D., Owen R.D. i wsp. Intracerebroventricular administration of drugs. *Pharmacotherapy.* 2009; 29: 832-845.
6. Hilmer S.N., Tran K., Rubie P. i wsp. Gentamicin pharmacokinetics in old age and frailty. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71: 224-231.
7. Hodiamont C.J., Janssen J.M., de Jong M.D. i wsp. Therapeutic drug monitoring of gentamicin peak concentrations in critically ill patients. *Ther Drug Monit.* 2017;39: 522-530.
8. Hoff W.S., Bonadies J.A., Cachecho R. i wsp. East Practice Management Guidelines Work Group: update to practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures. *J Trauma.* 2011; 70: 751-754.
9. Yu Z., Pang X., Wu X. i wsp. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: a meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13: e0201667.
10. Vardakas K.Z., Trigkidis K.K., Boukouvala E. i wsp. Clostridium difficile infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48: 1-10.
11. Venugopalan V., Manigaba K., Borgert S.J. i wsp. Training a drug to do new tricks: insights on stability of meropenem administered as a continuous infusion. *Microbiol Insights.* 2018;11:1178636118804549.
12. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S. i wsp. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infections in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America [published correction appears in *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1695]. *Clin Infect Dis.* 2010; 5: 133-164.
13. Southwick F.S. Treatment and prognosis of bacterial brain abscess. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed June 23, 2022.
14. Spina Silva T., Dal-Prá Ducci R., Zorzetto F.P. i wsp. Meropenem-induced myoclonus: a case report. *Seizure.* 2014; 23: 912-914.
15. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. i wsp. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: e10-e52.

16. Tamatsukuri T., Ohbayashi M., Kohyama N. i wsp. The exploration of population pharmacokinetic model for meropenem in augmented renal clearance and investigation of optimum setting of dose. *J Infect Chemother.* 2018; 24: 834-840.
17. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A. i wsp. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* Published online October 27, 2020.
18. Tan W.W., Watt K.M., Boakye-Agyeman F. i wsp. Optimal dosing of meropenem in a small cohort of critically ill children receiving continuous renal replacement therapy. *J Clin Pharmacol.* 2021; 61: 744-754.
19. Tegeder I., Neumann F., Bremer F. i wsp. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 65: 50-57.
20. Tsuji, B.T., Pogue, J.M., Zavascki, A.P. i wsp. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*, 39: 10-39.
21. Onufrak N.J., Rao G.G., Forrest A. i wsp. Critical need for clarity in polymyxin B dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61. pii: e00208– 17.
22. Nation R.L., Garonzik S.M., Thamlikitkul V. i wsp. Dosing guidance for intravenous colistin in critically ill patients. *Clin Infect Dis* 2017; 5: 565– 71.
23. Pogue J.M., Ortwine J.K., Kaye K.S. Optimal usage of colistin: are we any closer? *Clin Infect Dis* 2015; 12: 1778– 80.
24. Zavascki A.P., Nation R.L. Nephrotoxicity of polymyxins: is there any difference between colistimethate and polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61. pii: e02319– 16.
25. Landersdorfer C.B., Wang J., Wirth V. i wsp. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of systemically administered polymyxin B against *Klebsiella pneumoniae* in mouse thigh and lung infection models. *J Antimicrob Chemother* 2017; 73: 462– 468.
26. Sader H.S., Rhomberg P.R., Farrell D.J. i wsp. Differences in potency and categorical agreement between colistin and polymyxin B when testing 15,377 clinical strains collected worldwide. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 4: 379– 81.
27. Nation R.L., Garonzik S.M., Li J. i wsp. Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: how do they perform? *Clin Infect Dis* 2016; 5: 552– 8.
28. Garonzik S.M., Li J., Thamlikitkul V. i wsp. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 7: 3284– 94.
29. Paul M., Daikos G.L., Durante-Mangoni E. i wsp. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 391– 400
30. Araiskos I., Galani L., Sakka V. i wsp. Oral fosfomicin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74: 1430-1437.
31. Kaye K.S., Rice L.B., Dane A.L. i wsp. Fosfomicin for injection (ZTI-01) versus piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infection including acute pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2019; 69: 2045-2056.
32. Kirby W.M. "Pharmacokinetics of Fosfomicin," *Chemotherapy*, 1977, 23(Suppl 1):141-51.
33. Leelawattanachai P., Wattanavijitkul T., Paiboonvong T. i wsp. Evaluation of intravenous fosfomicin disodium dosing

- regimens in critically ill patients for treatment of carbapenem-resistant enterobacterales infections using Monte Carlo simulation. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9: 615.
34. Loethen A.A., Kerstenetzky L., Descourouez J.L. i wsp. Fosfomicyn for the treatment of cystitis in the abdominal solid organ transplant population. *Pharmacotherapy*. 2017; 37: 599-606.
 35. Los-Arcos I., Pigrau C., Rodríguez-Pardo D. i wsp. Long-term fosfomicyn-tromethamine oral therapy for difficult-to-treat chronic bacterial prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 60: 1854-1858.
 36. Neuner E.A., Sekeres J., Hall G.S. i wsp. Experience with fosfomicyn for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 5744-5748.
 37. Souli M., Galani I., Boukovalas S. i wsp. In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomicyn against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and protection of resistance development. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 2395-7.
 38. Michalopoulos A., Virtzili S., Rafailidis P. i wsp. Intravenous fosfomicyn for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16: 184-6
 39. Sweeney L., Wilson R., Cleary P. i wsp. Clinical outcomes and predictors of mortality following bacteraemia with KPC-producing Enterobacteriaceae in a large teaching hospital in the UK: a retrospective case review. ECCMID, Amsterdam, The Netherlands, 2016. Abstract EP0085.
 40. Lupia T., De Benedetto I., Stroffolini G. i wsp. "Temocillin: Applications in Antimicrobial Stewardship as a Potential Carbapenem-Sparing Antibiotic" *Antibiotics* 11, no. 4: 493.
 41. Bandali A., Bias T.E. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51 :456-458.
 42. Luterbach C.L., Boshe A., Henderson H.I. i wsp. The role of trimethoprim / sulfamethoxazole in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6: ofy351.
 43. Hagihara M., Kato H., Yamashita R. i wsp. In vivo study assessed meropenem and amikacin combination therapy against carbapenem-resistant and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae strains. *J Infect Chemother*. 2020; 26: 1-7.
 44. Ota K., Kaku N., Yanagihara K. Efficacy of meropenem and amikacin combination therapy against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* mouse model of pneumonia. *J Infect Chemother*. 2020; 26: 1237-1243.
 45. Cebrero-Cangueiro T., Labrador-Herrera G., Pascual Á. i wsp. Efficacy of Fosfomicyn and Its Combination with Aminoglycosides in an Experimental Sepsis Model by Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Clinical Strains. *Front Med (Lausanne)*. 2021 26; 8:615540.
-

6. Sposoby zwiększania skuteczności antybiotyków w leczeniu CPE

Jednym z możliwych sposobów stosowanych w praktyce klinicznej w zakażeniach CPE jest zwiększenie dawki bezpośrednio, zmniejszenie odstępów pomiędzy dawkami – interwału oraz wydłużanie czasu wlewu antybiotyku. Zjawisko dotyczy antybiotyków betalaktamowych zależnych od czasu utrzymywania się stężenia powyżej wartości MIC (*Minimal Inhibitory Concentration*) T%/MIC.

Wlew przedłużony należy rozważać dla zakażeń pałeczkami CPE w przypadku, gdy spełniony jest jeden z wymienionych poniżej warunków:

- warunki mikrobiologiczne:
 - izolowany od pacjenta szczep charakteryzuje się wysoką i bardzo wysoką wartością MIC (nie jest w kategorii oporny)
 - oznaczona wartość MIC mieści się poza zakresem wrażliwości definiowanej przez EUCAST i jest jego wielokrotnością jednak nie większą niż podwójna/potrójna wartość od punktu odcięcia (szczegóły w Tabeli 12)
- warunki kliniczne:
 - izolat CPE jest przyczyną rozpoznanego zakażenia i koreluje z objawami klinicznymi
 - pacjent w chwili izolacji szczepu CPE jest w stanie ciężkim lub krytycznie ciężkim
 - u pacjenta rozpoznano ciężkie szpitalne lub inne związane z opieką medyczną zapalenie płuc
 - pacjent charakteryzuje się organiczną chorobą płuc np.: przewlekła obturacyjna choroba płuc, mukowiscydoza, rozstrzeni oskrzeli
 - pacjent leczony szerokospektralną antybiotykoterapią, w tym karbapenemami w ostatnich trzech miesiącach
 - pobyt w szpitalu i/lub w zakładzie opieki długoterminowej i/lub przebyta antybiotykoterapia
- warunki farmakokinetyczne:
 - pacjent w chwili izolacji szczepu CPE jest w stanie ciężkim lub krytycznie ciężkim i ma zmienioną farmakokinetykę leków rozpuszczalnych w wodzie
 - lekarz rozpoznał ciężki wstrząs septyczny, zdecydował się na włączenie amin presyjnych oraz podawanie krystaloidów, kolidów - adekwatnie do stanu pacjenta
 - następuje ucieczka leków z łożyska krwi do przestrzeni pozanaczyniowej

Warunkiem koniecznym do wykonania wlewu przedłużonego w przypadku zakażeń wywołanych szczepem CPE jest znajomość rzeczywistej wartości MIC oraz trwałość fizyko-chemiczna zastosowanego betalaktamu w warunkach pokojowych w temperaturze do 25°C. Wlew ciągły może odbywać się u pacjenta np: poprzez pompę strzykawkową, przepływową lub przy udziale kroplomierza wchodzącego w skład zestawu do infuzji grawitacyjnej. Podstawą skuteczności klinicznej długich wlewów jest stan farmakokinetyczny, w którym ustala się stan stacjonarny gdzie: szybkość wlewu antybiotyku (R_0) zrówna się z szybkością eliminacji całkowitej antybiotyku (Cl) w chwili prowadzenia wlewu. W większości niżej wymienionych antybiotyków całkowite pole pod krzywą zależności stężenia do czasu w okresie 24 godzinnym AUC_{0-24} (Area Under Curve) jest porównywalne dla podania antybiotyku w sposób klasyczny tj; w krótkiej infuzji nieprzekraczającej zwykle 30 minut w porównaniu do infuzji przedłużonej. Jednakże wydłużenie wlewu antybiotyku spowoduje następujące konsekwencje farmakokinetyczne:

- zmniejszy pik stężenia C_{peak} tj: zmniejszy się wartość stężenia maksymalnego C_{max}
- zwiększy się stężenie minimalne C_{min}
- zmniejszą się oscylacje pomiędzy stężeniem maksymalnym i minimalnym

- antybiotyk szybko osiągnie stężenie stacjonarne
- zwiększy się ekspozycja czynnika etiologicznego na lek

W praktyce zakażeń CPE przedłużone wlewy dotyczą następujących antybiotyków:

- **meropenem**
- **doripenem** (lek niedostępny w Polsce)
- **piperacylina/tazobaktam** (sytuacje, w których piperacylina/tazobaktam jest aktywna w stosunku do CPE są niezmiernie rzadkie)
- **ceftazydym**
- **aztreonam** (lek okresowo dopuszczany do obrotu, poza tym konieczność importu docelowego)
- **ceftazydym/awibaktam**
- **meropenem/waborbaktam**
- **cefiderokol** (lek niedostępny w Polsce, konieczność importu docelowego)

Poprzez krótsze okresy, w których poziomy antybiotyku w surowicy i tkankach spadają poniżej wartości MIC, wlewy przedłużone w znacznie mniejszym stopniu generują przeżywalność bakterii między dawkami i przyczyniają się do szybszej eradykacji bakterii. Szybkie zabijanie bakterii, zmniejszone obciążenie organizmu wynikające z narażenia na wysoką dawkę i skrócony czas w obecności antybiotyków w stężeniach poniżej MIC mogą skutkować zmniejszeniem możliwości nabywania przez patogeny nowych elementów genetycznych lub derepresji chromosomowych genów oporności (np. betalaktamaz AmpC). Ważnym aspektem przedłużonych wlewów jest niższa całkowita ekspozycja na antybiotyk (tj. mniejszą całkowitą dawką dobową) bez zmniejszenia stężenia w surowicy. Taki przebieg stężenia antybiotyku może być decydujący w przypadku pacjentów z zakażeniem łożyska krwi, kiedy objętość dystrybucji leku w stanie stacjonarnym powiększa się powodując ucieczkę antybiotyku do przestrzeni pozakomórkowej. Dlatego też strategię przedłużonego wlewu mogą zapewniać mniejszą presję selekcyjną niż konwencjonalne - krótkie wlewy i zapobiegać pojawieniu się nabytej lekooporności.

Uzasadnienie podawania wlewów przedłużonych nie wynika jedynie z farmakokinetyki, lecz także z wyników randomizowanych badań klinicznych. Najwięcej badań dotyczy piperacyliny z tazobaktamem i meropenemu. Jednakże postacie leku zawierające antybiotyki betalaktamowe z inhibitorami III generacji jak awibaktam i waborbaktam w momencie rejestracji otrzymały od razu rekomendacje do przedłużonych wlewów. Lepsze wyniki w leczeniu zakażeń CPE podczas przedłużonych wlewów dotyczą sytuacji, w której prowadzony jest wlew przez maksymalnie 3 godziny. Dalsze zwiększenie długości wlewów nie zwiększa skuteczności podawania antybiotyku. Deklarowany czas długości wlewu i wskazanie kliniczne dla zakażeń cięż-

kich szczepami CPE przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Wlewy przedłużone - charakterystyka [7, 28]

Lp	Antybiotyk	Wskazanie kliniczne	Czas wlewu [h]	Rzeczywista wartość MIC dla których można rozważyć wlew przedłużony [mg/l]
1	Meropenem	szpitalne zapalenie płuc, respiratorowe zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, zakażenie łożyska krwi	3	16
2	Ceftazydym	szpitalne zapalenie płuc, mukowiscydoza, respiratorowe zapalenie płuc	2-3*	8
3	Aztreonam	szpitalne zapalenie płuc i respiratorowe zapalenie płuc w skojarzeniu z aminoglikozydem	1	4
4	Ceftazydym awibaktam	szpitalne zapalenie płuc, w tym respiratorowe zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wewnątrzbrzuszne oraz związane z nimi zakażenia łożyska naczyniowego	3	18
5	Meropenem waborbaktam	wszystkie zarejestrowane wskazania	3	16
6	Imipenem cilastatyna	szpitalne zapalenie płuc, respiratorowe zapalenie płuc	2**	4
7	Cefiderokol	wszystkie zarejestrowane wskazania	3	4
8	Doripenem	szpitalne zapalenie płuc	3***	8

* możliwy wlew 24-godzinny

** dane literaturowe bardzo ograniczone i niepewne

***dane kliniczne sprzeczne

Piśmiennictwo

- Zembles T.N., Schortemeyer R., Kuhn E.M. i wsp. Extended Infusion of Beta-Lactams Is Associated With Improved Outcomes in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2021; 26:187.
- Tumbarello M., Raffaelli F., Giannella M. i wsp. Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 2021; 73:1664.
- Dulhunty J.M., Roberts J.A., Davis J.S. i wsp. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013; 56:236
- Dulhunty J.M., Roberts J.A., Davis J.S. i wsp. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:1298.
- Lodise T.P., Lomaestro B.M., Drusano G.L. Society of Infectious Diseases Pharmacists. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2006; 26:1320.
- Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998; 26:1; quiz 1-2.
- MacVane S.H., Kuti J.L., Nicolau D.P. Prolonging β -lactam infusion: a review of the rationale and evidence, and guidance for

- implementation. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43:105.
8. Lodise T.P. Jr, Lomaestro B., Drusano G.L. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44:357.
 9. Roberts J.A., Paul S.K., Akova M. i wsp. DALL: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58:1072.
 10. Bao H., Lv Y., Wang D. i wsp. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36:459.
 11. Falagas M.E., Tansarli G.S., Ikawa K. i wsp. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 56:272.
 12. Teo J., Liew Y., Lee W. i wsp. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43:403.
 13. Cotner S.E., Rutter W.C., Burgess D.R. i wsp. Influence of β -Lactam Infusion Strategy on Acute Kidney Injury. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61.
 14. Buck C., Bertram N., Ackermann T. i wsp. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:62.
 15. Florea N.R., Kotapati S., Kuti J.L. i wsp. Cost analysis of continuous versus intermittent infusion of piperacillin-tazobactam: a time-motion study. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60:2321.
 16. Nicasio A.M., Eagye K.J., Nicolau D.P. i wsp. Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2010; 25:69.
 17. Nicasio A.M., Eagye K.J., Kuti E.L. i wsp. Length of stay and hospital costs associated with a pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice for ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy* 2010; 30:453.
 18. Trissel L. *Handbook on Injectable Drugs*. 17th ed. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
 19. *Intravenous Medications*. 30th ed. St. Louis: Elsevier Mosby; 2014.
 20. Leung E., Venkatesan N., Ly S.C. i wsp. Physical compatibility of vancomycin and piperacillin sodium-tazobactam at concentrations typically used during prolonged infusions. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 1163.
 21. O'Donnell J.N., Venkatesan N., Manek M. i wsp. Visual and absorbance analyses of admixtures containing vancomycin and piperacillin-tazobactam at commonly used concentrations. *Am J Health Syst Pharm* 2016; 73: 241.
 22. Merrem (meropenem) [prescribing information]. Wilmington, DE: AztraZeneca; 2013.
 23. Patel P.R., Cook S.E. Stability of meropenem in intravenous solutions. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:412.
 24. Venugopalan V., Manigaba K., Borgert S.J. i wsp. Training a Drug to Do New Tricks: Insights on Stability of Meropenem Administered as a Continuous Infusion. *Microbiol Insights* 2018; 11:1178636118804549.
 25. Meropenem. In: ASHP's Extended Stability for Parenteral Drugs, 6th, Caryn Dellamorte Bing and Anna Nowobilski-Vasilios (Ed), 2017.
 26. Williams D.N., Raymond J.L. Community-based parenteral anti-infective therapy (CoPAT). Pharmacokinetic and monitoring issues. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35:65.
 27. Arnold H.M., Hollands J.M., Skrupky L.P. i wsp. Prolonged infusion antibiotics for suspected gram-negative infections in the ICU: a before-after study. *Ann Pharmacother* 2013; 47:170.
 28. Shiu J., Wang E., Tejani A.M. i wsp. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe
-

- acute infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008481.
29. Ram R., Halavy Y., Amit O. i wsp. Extended vs Bolus Infusion of Broad-Spectrum β -Lactams for Febrile Neutropenia: An Unblinded, Randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2018; 67:1153.
 30. Abdul-Aziz M.H., Sulaiman H., Mat-Nor M.B. i wsp. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2016; 42:1535.
 31. Yang H., Zhang C., Zhou Q. i wsp. Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0116769.
 32. Yost R.J., Cappelletty D.M. RECEIPT Study group. The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy* 2011; 31:767.
 33. Bartoletti M., Giannella M., Lewis R.E. i wsp. Extended Infusion of β -Lactams for Bloodstream Infection in Patients With Liver Cirrhosis: An Observational Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 2019; 69:1731.
 34. Patel G.W., Patel N., Lat A. i wsp. Outcomes of extended infusion piperacillin/tazobactam for documented Gram-negative infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64:236.
 35. Kaufman S.E., Donnell R.W., Hickey W.S. Rationale and evidence for extended infusion of piperacillin-tazobactam. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 1521.
 36. Chan J.D., Dellit T.H., Lynch J.B. Hospital Length of Stay Among Patients Receiving Intermittent Versus Prolonged Piperacillin/Tazobactam Infusion in the Intensive Care Units. *J Intensive Care Med* 2018; 33:134.
 37. Lau W.K., Mercer D., Itani K.M. i wsp. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3556.
 38. Grant E.M., Kuti J.L., Nicolau D.P. i wsp. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2002; 22:471.
 39. Chytra I., Stepan M., Benes J. i wsp. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care* 2012; 16:R113.
 40. Okimoto N., Ishiga M., Nanba F. i wsp. Clinical effects of continuous infusion and intermittent infusion of meropenem on bacterial pneumonia in the elderly. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2009; 47:553.
 41. Sakka S.G., Glauner A.K., Bulitta J.B. i wsp. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3304.
 42. Itabashi S. Clinical efficacy of prolonged (4 hour) drip infusion of meropenem against severe pneumonia. *Jpn J Antibiot* 2007; 60:161.
 43. Wang D. Experience with extended-infusion meropenem in the management of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:290.
 44. Lorente L., Lorenzo L., Martín M.M. i wsp. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006; 40:219.
 45. Hsaiky L., Murray K.P., Kokoska L. i wsp. Standard versus prolonged doripenem infusion for treatment of gram-negative infections. *Ann Pharmacother* 2013; 47:999.
 46. Fehér C., Rovira M., Soriano A. i wsp. Effect of meropenem administration in extended infusion on the clinical outcome of febrile neutropenia: a retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:2556.
 47. Kollef M.H., Chastre J., Clavel M. i wsp. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for
-

ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2012; 16:R218.

48. Korbila I.P., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E. i wsp. Extended or continuous versus short-term intravenous infusion of cephalosporins: a meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11:585.
 49. Shoulders B.R., Crow J.R., Davis S.L. i wsp. Impact of Intraoperative Continuous-Infusion Versus Intermittent Dosing of Cefazolin Therapy on the Incidence of Surgical Site Infections After Coronary Artery Bypass Grafting. *Pharmacotherapy* 2016; 36:166.
 50. Wunderink R.G., Matsunaga Y., Ariyasu M. i wsp. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:213.
 51. Hershberger E., Moukasassi M.S., Steenbergen J. i wsp. CXA-101/Tazobactam (CXA/TAZ) probability of target attainment using population pharmacokinetic analysis. Presented at the 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milan Italy May 2011.
-

7. Nowe antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez CPE

- leczenie nowymi antybiotykami w przypadku szczepów CPE może odbywać się jedynie na podstawie wyniku antybiogramu potwierdzającego aktywność *in vitro*
- antybiotyki stosowane w terapii CPE mają liczne ograniczenia nie tylko wynikające z rejestracji czy samej wrażliwości czynnika etiologicznego, ale i również penetracji do miejsca infekcji - w takim przypadku należy rozważyć terapię skojarzoną z użyciem dwóch aktywnych leków
- należy pamiętać o stosowaniu wysokich dawek antybiotyków w terapii CPE
- pełna informacja dotycząca poniższych leków znajduje się w charakterystyce produktów leczniczych i monografiach szczegółowych substancji leczniczych
- poniższe informacje zawierają jedynie uwagi w odniesieniu do szczepów CPE

7.1. Cefiderokol [1-18]

- cefiderokol (rejestracja EMA - Fetcroja, FDA - Fetroja) to parenteralna sideroforowa cefalosporyna, strukturalnie wykazująca podobieństwo do cefepimu i ceftazydymu
- jest pierwszym przedstawicielem nowej grupy cefalosporyn sideroforowych aktywnych wobec pałeczek *Enterobacterales*, *P.aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. opornych na karbapenemy

Mechanizm działania:

- działa bakteriobójczo poprzez wiązanie się z PBPs tlenowych pałeczek Gram-ujemnych i hamowanie syntezy ściany komórkowej; cefiderokol po związaniu z żelazem pozakomórkowym i wykorzystaniu właściwości podobnych do sideroforów, wnika do przestrzeni periplazmatycznej bakterii
- w/w mechanizm w połączeniu ze zwiększoną stabilnością wobec większości β -laktamaz, nadaje lekowi wyjątkowe właściwości przeciwdrobnoustrojowe

Wskazania do stosowania:

- zarejestrowany przez FDA w 2019 r. - początkowo zatwierdzony w dawce 2 g co 8 godz. i.v., jedynie do leczenia powikłanych ZUM
- w 2020 r. wskazania FDA rozszerzono o HAP/VAP
- EMA zarejestrowała lek do leczenia zakażeń wywołanych przez tlenowe pałeczki Gram-ujemne u osób dorosłych, u których możliwości leczenia są ograniczone

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa:

- cefiderokol nie jest hydrolizowany przez β -laktamazy typu AmpC, ESBL i karbapenemazy (w tym NDM) dlatego uznawany jest aktualnie za jeden z najbardziej aktywnych leków przeciwdrobnoustrojowych wobec wieloopornych, tlenowych fermentujących i niefermentującym pałeczek Gram-ujemnych
- cefiderokol jest aktywny wobec > 90% izolatów pałeczek *Enterobacterales*, w tym CPE, ale i > 90% izolatów *Acinetobacter* spp. i *P. aeruginosa*, opornych na karbapenemy w wyniku różnych mechanizmów oraz opornych szczepów *Stenotrophomonas maltophilia*

- aktywność mikrobiologiczna cefiderokolu jest równa lub wyższa niż aktywność ceftazydymu-awibaktamu i meropenemu; w przeciwieństwie do ceftazydymu-awibaktamu i meropenemu, cefiderokol jest również skuteczny *in vitro* wobec XDR *A.baumannii*; aktywność cefiderokolu wobec niewrażliwych na meropenem i wytwarzających karbapenemazę Enterobacterales jest porównywalna lub lepsza niż ceftazydymu-awibaktamu; wydaje się również, że lek jest *in vitro* bardziej aktywny niż ceftazydym-awibaktam i meropenem wobec wszystkich fenotypów oporności *P.aeruginosa* i *S.maltophilia*
- badanie kliniczne porównujące cefiderokol z imipenemem-cilastatyną u pacjentów z ZUM wykazało istotnie lepszą odpowiedź kliniczną i mikrobiologiczną niż w grupie z imipenemem-cilastatyną (73 vs. 55%).
- RCT porównujące cefiderokol (2 g i.v. co 8 godz.) z meropenemem (2 g i.v. co 8 godz.) u pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc wykazała porównywalną śmiertelność w 14. dobie, (12,4% vs 11,6%)
- trwające aktualnie badanie GAME CHANGER, którego koniec przewidziany jest na marzec 2023 roku, porównuje efektywność cefiderokolu ze standardową terapią w szpitalnych zakażeniach łóżyska naczyniowego

Dawkowanie:

- zalecana dawka cefiderokolu u pacjentów z CrCl \geq 90 mL/min to 2 g co 8 godz i.v.
- cefiderokol wymaga zmiany dawkowania jeżeli CrCl spada poniżej 60 mL/min
- w powikłanych UTI, w tym odmiedniczkowym zapaleniu nerek, oraz w powikłanych zakażeniach wewnątrzbrzusznych zalecany czas trwania leczenia wynosi od 5 do 10 dni
- w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc, w tym respiratorowego zapalenia płuc, zalecany czas terapii wynosi od 7 do 14 dni
- w wyjątkowych sytuacjach leczenie może trwać do 21 dni

UWAGA!

FDA wydało ostrzeżenie o wyższej śmiertelności w grupie chorych leczonych cefiderokolem w porównaniu z innymi antybiotykami u pacjentów krytycznie chorych z infekcją wywołaną przez wielolekooporne bakterie Gram-ujemne (śmiertelność 34% dla cefiderokolu vs. 18% w grupie z najlepszą dostępną terapią)

Monitorowanie stężeń:

- LC-MS (lek o nieznannej toksyczności rzeczywistej, prawdopodobnie nie wymaga toksyczności rzeczywistej, nie wymaga monitorowania, nie zwalidowano jeszcze najlepszej metody badawczej)
- zakres stężeń: zakres stężeń nie jest zwalidowany
- predyktor aktywności wg PK/PD $f_T > MIC$ %

7.2. Plazomycyna [19-29]

- plazomycyna (rejestracja FDA - Zemdri; brak rejestracji EMA)

Mechanizm działania

- plazomycyna to III generacja półsyntetycznych aminoglikozydów, pochodna sisomycyny o działaniu bakteriobójczym
- hamuje biosyntezę białek bakteryjnych poprzez łączenie się z podjednostką 30S rybosomu
- aktywna wobec większości szczepów pałeczek Gram-ujemnych wykazujących oporność na starsze leki tej grupy, w wyniku wytwarzania enzymów je modyfikujących takich jak acetylotransferazy, fosfotransferazy i nukleotydotransferazy; nie działa na szczepy wytwarzające 16S rRNA-metylotransferazy

Spektrum aktywności:

- pałeczki *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* oraz *Enterobacter cloacae*

Wskazania do stosowania:

- zarejestrowana przez FDA do leczenia skomplikowanych zakażeń dróg moczowych, w tym pyelonephritis wywołanych przez wielooporne, w tym wytwarzające karbapenemazy pałeczki *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* oraz *Enterobacter cloacae* u pacjentów, gdy inne leczenie nie może być zastosowane
- ze względu na ograniczone obecnie dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej należy ograniczyć stosowanie plazomycyny do przypadków, gdy inne opcje terapeutyczne są ograniczone bądź niedostępne

Dawkowanie:

- 15 mg/kg co 24 godz. podawane we wlewie dożylnym w ciągu 30 min, gdy CrCl \geq 60 mL/minutę
- u pacjentów z CrCl < 60 i > 30 mL/min dawka wynosi 10 mg/kg co 24 godz.
- u pacjentów z CrCl < 30 i > 15 mL/min dawka wynosi 10 mg/kg co 48 godz.
- czas terapii to zazwyczaj 4-7 dni w zależności od ciężkości zakażenia i odpowiedzi klinicznej na leczenie

UWAGA!

U pacjentów z średnio ciężką bądź ciężką niewydolnością nerek (CrCl < 90 i \geq 15 mL/min gdy przewiduje się czas terapii ponad 5 dni należy oznaczać stężenie leku (trough) w czasie 30 min przed drugą bądź trzecią dawką; odstępy między dawkami należy wydłużyć gdy stężenie minimalne (trough) przekracza 3 μ g/mL.

Działania niepożądane:

- typowe jak dla aminoglikozydów tj. nefrotoksyczność (wyższe ryzyko u pacjentów z obniżoną funkcją nerek, rekomenduje się TDM jw.) i ototoksyczność
- ototoksyczność zazwyczaj jest odwracalna i obserwowana u pacjentów z dłuższą terapią niż zalecana oraz, u pacjentów z niewydolnością nerek
- blokada połączeń nerwowo-mięśniowych

Monitorowanie stężeń:

- LC-MS, HPLC (lek o mniejszej toksyczności w stosunku do I i II generacji aminoglikozydów)
- zakres stężeń: zakres nie jest zwalidowany
- predyktor aktywności wg PK/PD: C_{max}/MIC lub AUC/MIC

7.3. Tygecyklina [30-39]

- tygecyklina (rejestracja EMA i FDA -Tygacil)

Mechanizm działania:

- tetracyklina III generacji, pochodna minocykliny, należąca do grupy glicylocyklin

- hamuje biosyntezę białek bakteryjnych poprzez łączenie się z podjednostką 30S rybosomu
- zmienia konformację rybosomu hamując elongację łańcucha polipeptydowego
- ma działanie bakteriostatyczne

Spektrum aktywności:

- *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus anginosus* group, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides* species, *Parabacteroides distasonis*, *Yersinia* spp. oraz potencjalnie wobec bakterii atypowych: *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp. *Rickettsia*
- *Acinetobacter* spp. nie znajduje się w ChPL ale może wykazywać wrażliwość
- *Pseudomonas aeruginosa* jest odporny

Wskazania do stosowania (zarejestrowane przez EMA):

- zakażenia skóry i tkanek miękkich
- powikłane zakażenia wewnętrzzabruszne u dorosłych (od 18 lat)
- w zarejestrowanych wskazaniach należy stosować tygecyklinę w monoterpii, o ile potwierdzono na nią wrażliwość
- w przypadku innych postaci zakażeń niż rejestracyjne należy stosować ją w skojarzeniu z innym antybiotykiem

Terapie łączone tygecykliny w zakażeniach wobec CPE:

- gentamycyna, tobramycyna
- sulfametoksazol/trimetoprim
- fosfomicyna sodowa
- kolistymetat

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa CPE:

- zawsze wymaga oznaczenia wrażliwości: może być aktywna przeciwko wszystkim typom CPE: KPC, GES, NDM, VIM, OXA z lub bez ekspresji CTX-M
- szczepy z ekspresją energetycznie zależnych pomp (efflux pump) wypompowujące selektywnie i nieselektywnie antybiotyki z przestrzeni periplazmatycznej bakterii
- szczepy z ekspresją enzymów metylujących rybosomy zmieniające konformacyjnie docelowy punkt uchwytu dla tetracyklin I i II generacji na rybosomie

Dawkowanie:

- zarejestrowane dawkowanie: 100 mg pierwsza, nasycająca dawka jednorazowa, następnie 50 mg co 12 godz. i.v.; godzinnej infuzji w 0,9% chlorek sodu
- wysokie dawkowanie: 200 mg pierwsza dawka jednorazowa, nasycająca, następnie 100 mg co 12 godz. i.v.; godzinnej infuzji w 0,9% chlorek sodu

Monitorowanie stężeń:

- LC-MS (lek o niewielkiej toksyczności rzeczywistej, nie wymaga monitorowania w praktyce klinicznej)
 - zakres stężeń: zakres nie jest zwalidowany
 - predyktor aktywności wg PK/PD: AUC/MIC [mg x h/L]
-

7.4. Erawacyklina [40-43]

- erawacyklina (rejestracja EMA, FDA - Xerava)

Mechanizm działania:

- tetracyklina III generacji, należąca do grupy fluoroglicylocyklin
- hamuje biosyntezę białek bakteryjnych poprzez łączenie się z podjednostką 30S rybosomu
- zmienia konformację rybosomu hamując elongację łańcucha polipeptydowego
- ma działanie bakteriostatyczne

Spektrum aktywności:

- *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus anginosus* group, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides* species, *Parabacteroides distasonis*, *Yersinia* spp. oraz potencjalnie wobec bakterii atypowych: *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Rickettsia*

Wskazania do stosowania (zarejestrowane):

- powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne u dorosłych (od 18 lat)

Terapie łączone erawacykliny w zakażeniach CPE:

- gentamycyna (tobramycyna)
- fosfomycyna sodowa
- kolistymetat

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa wobec CPE:

- wymaga oznaczania wrażliwości: może być aktywna wobec wszystkich pałeczek *Enterobacterales* wytwarzającym różne karbapenemazy takie jak: GES, NDM, VIM, OXA z lub bez ekspresji CTX-M
- jest aktywna wobec szczepów opornych na tetracykliny I i II gen gdy :
 - szczepy z ekspresją energetycznie zależnych pomp (efflux pump) wypompowujące selektywnie i nieselektywnie antybiotyki z przestrzeni periplazmatycznej bakterii
 - szczepy z ekspresją enzymów metylujących rybosomy zmieniające konformacyjnie docelowy punkt uchwytu dla tetracyklin I i II generacji na rybosomie

Dawkowanie:

- 1 mg/kg rzeczywistej masy ciała pacjenta co 12 godz. i.v. w dłuższej, ponad 60-minutowej infuzji

Monitorowanie stężeń:

- LC-MS (lek o nieznannej toksyczności rzeczywistej, prawdopodobnie nie wymaga monitorowania w praktyce klinicznej)
- zakres stężeń: zakres nie jest zwalidowany
- predyktor aktywności wg PK/PD: AUC/MIC [mg x h/L]

7.5. Omadacyklina [4]

- omadacyklina (rejestracja FDA - Nuzyra, brak rejestracji EMA)

Mechanizm działania:

- tetracyklina III generacji należąca do grupy aminometycyklin
- hamuje biosyntezę białek bakteryjnych poprzez łączenie się z podjednostką 30S rybosomu zmienia konformację rybosomu hamując elongację łańcucha polipeptydowego
- ma działanie bakteriostatyczne

Spektrum aktywności:

- *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (wrażliwy na metycylinę MSSA), *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Taphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus pyogenes*, grupa *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*), *Enterococcus faecalis* oraz *Chlamydomphila pneumoniae*

Wskazania do stosowania wg rejestracji FDA:

- zakażenia skóry i tkanek miękkich
- pozaszpitalne zapalenie płuc (u pacjentów z zapaleniem płuc obserwowano wyższą śmiertelność niż u pacjentów leczonych moksifloksacyną; wszystkie zgony dotyczyły pacjentów z wielochorobowością > 65 r.ż.)

Terapie łączone omadacykliny w zakażeniach CPE:

- gentamycyna (tobramycyna)
- fosfomicyna
- kolistymetat

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa CPE:

- wymaga oznaczania wrażliwości: może być aktywna przeciwko wszystkim typom CPE: KPC, GES, NDM, OXA z lub bez ekspresji CTX-M
- zaletą omadacykliny jest możliwość prowadzenia terapii sekwencyjnej: rozpoczęcia parenteralnie i kontynuacji doustnie – doustne przyjmowanie jest przeciwwskazane do 4 h po posiłku

Dawkowanie:

- zapalenie pozaszpitalne płuc: pierwsza dawka 200 mg/dobę i.v., w infuzji godzinnej, następnie 100 mg/dobę i.v. w infuzji 30-minutowej lub 300 mg/dobę p.o.
- zakażenie skóry i tkanki podskórnej: pierwsza dawka 200 mg/dobę i.v. w infuzji godzinnej, lub 450 mg/dobę p.o. w pierwszym i drugim dniu terapii, następnie 100 mg/dobę i.v. w infuzji 30-minutowej lub 300 mg/dobę p.o.

Monitorowanie stężeń:

- LC-MS (lek o nieznannej toksyczności rzeczywistej, prawdopodobnie nie wymaga monitorowania w praktyce klinicznej)
- zakres stężeń: zakres nie jest zwalidowany

- predyktor aktywności wg PK/PD: AUC/MIC [mg x h/L]

7.6. Ceftazydym/awibaktam [48-57]

- ceftazydym/awibaktam (rejestracja EMA - Zavicefta, rejestracja FDA - Avycaz)

Mechanizm działania:

- ceftazydym/awibaktam to połączenie ceftazydymu, cefalosporyny III generacji o aktywności przeciwko tlenowym bakteriom Gram-ujemnym - szczególnie niefermentującym z niebetalaktamowym inhibitorem – awibaktamem (diazabicylooktan)
- ceftazydym wiąże się z PBPs, hamując ostatni etap tworzenia ściany komórkowej, reakcje transpeptydacji i karboksypeptydacji
- w wyniku obecności różnych enzymów w tym karpapenemaz, ceftazydym jest rozkładany w przestrzeni periplazmatycznej u bakterii Gram-ujemnych; awibaktam łączy się z betalaktamazami w sposób odwracalny
- awibaktam acetyluje betalaktamazy serynowe (klasy A,C,D) zmieniając konformacyjnie ich ultrastrukturę w taki sposób, że uwalniany enzym bakteryjny nie hydrolizuje pierścienia betalaktamowego ceftazydymu; nie działa na beta-laktamazy klasy B (np. NDM)
- ceftazydym z awibaktamem skojarzone w stosunku 4:1
- ceftazydym jest jednym z najsłabszych induktorów betalaktamaz

Spektrum aktywności:

- *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*
- lek jest aktywny wobec szczepów wytwarzających karbapenemazy klasy A (np. KPC) oraz niektóre klasy D (OXA-48)

Wskazania do stosowania:

- zakażenia wewnętrzzbrzuszne
- powikłane zakażenia dróg moczowych
- szpitalne w tym respiratorowe zapalenie płuc
- zakażenie łożyska krwi, jeżeli źródłem są: płuca, jama otrzewna lub drogi moczowe

Terapie łączone ceftazydymu z awibaktamem w zakażeniach CPE:

- aztreonam
- gentamycyna, tobramycyna
- tygecyklina, erawacyklina, omadacyklina
- kolistymetat

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa CPE:

- ceftazydym z awibaktamem może być aktywny w stosunku do karbapenemaz:
 - klasy A (większość wariantów KPC oraz większość wariantów GES)
 - klasy D (OXA-48)

- w przypadku leczenia zakażeń objętych wskazaniami rejestracyjnymi preferowana jest monoterapia, natomiast w przypadku innych postaci zakażeń niż rejestracyjne – wskazana jest terapia skojarzona
- w zakażeniach, w których zidentyfikowano obecność betalaktamaz typu B np.: NDM (MBL) należy kojarzyć ceftazydym/awibaktam z aztreonamem
- ceftazydym/awibaktam może być jedną ze skuteczniejszych alternatyw w leczeniu zakażeń CPE, zwłaszcza u pacjentów ze znacznymi czynnikami obciążeniowymi jak hospitalizacja na intensywnej terapii, niewydolność wielonarządowa, respiratoroterapia

Dawkowanie:

- 2,5 g co 8 godz. i.v., w 2-godzinnym wlewie
- czas stosowania terapii: 7-14 dni w zakażeniach wewnątrzbrzusznych i zapaleniach płuc, 5-10 dni w zakażeniach dróg moczowych; w zakażeniach łożyska krwi - indywidualnie u pacjenta

Monitorowanie stężeń:

- prawdopodobnie LC-MS (lek o niewielkiej toksyczności rzeczywistej, nie wymaga monitorowania, nie zwalidowano jeszcze najlepszej metody badawczej)
- zakres stężeń: prawdopodobnie dla ceftazydymu C_{max} 40 mg /L , C_{min} 2-4 mg /L
- predyktor aktywności wg PK/PD:
 - dla ceftazydymu: f_T/MIC 40 [%]
 - dla awibaktamu f_T/MIC prawdopodobnie 40-60[%]

7.7. Meropenem /waborbaktam [58-66]

- meropenem /waborbaktam (rejestracja EMA - Vaborem, rejestracja FDA - Vabomere)

Mechanizm działania:

- meropenem/waborbaktam to połączenie karbapenemu z niebetalaktamowym inhibitorem III generacji betalaktamaz – waborbaktamem
- waborbaktam jest heterocyklicznym analogiem kwasu borowego
- meropenem wiąże się z wieloma PBPs, hamując ostatni etap tworzenia ściany komórkowej, reakcje transpeptydacji i karboksypeptydacji
- wydzielane do przestrzeni periplazmatycznej karbapenemazy hydrolizują meropenem; waborbaktam łączy się z betalaktamazami w stabilny kompleks; waborbaktam zmienia ultrastrukturę konformacyjną betalaktamazy w taki sposób, że uwalniany enzym bakteryjny nie hydrolizuje pierścienia betalaktamowego meropenemu
- meropenem/waborbaktam stosowany jest w stosunku 1:1
- meropenem jest induktorem betalaktamaz

Spektrum aktywności:

- bakterie Gram-ujemne: *Citrobacter freundii* i *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae* i *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*

- bakterie beztlenowe: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Peptoniphilus asaccharolyticus* (w tym *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*), *Bacteroides caccae*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*

Wskazania do stosowania:

- zakażenia wewnętrzzbrzuszne (tylko rejestracja EMA)
- powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek (rejestracja EMA i FDA)
- szpitalne, w tym respiratorowe zapalenie płuc (tylko rejestracja EMA)
- zakażenie łożyska krwi, jeżeli źródłem są: płuca, jama otrzewna lub drogi moczowe (tylko rejestracja EMA)
- do stosowania w leczeniu zakażeń wywołanych tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u dorosłych pacjentów z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi (tylko rejestracja EMA)

Terapie łączone meropenemu z waborbaktamem w zakażeniach CPE:

- sulfametoksazol/trimetoprim
- fosfomycyna sodowa
- gentamycyna, tobramycyna
- tygecyklina, erawacyklina, omadacyklina
- kolistymetat

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa wobec CPE:

- meropenem z waborbaktamem może być aktywny w stosunku do karbapenemaz:
 - klasy A (np. KPC)
- w przypadku leczenia wg wskazań rejestracyjnych preferowana monoterapia natomiast w przypadku innych postaci zakażeń niż rejestracyjne konieczne jest skojarzenie

Dawkowanie:

- 2 g +2 g co 8 godz. i.v., w 3-godzinnej infuzji
- czas stosowania terapii: 7-14 dni w zakażeniach wewnętrzzbrusznych i zapaleniach płuc, 5-10 dni w zakażeniach dróg moczowych; w zakażeniach łożyska krwi - indywidualnie u pacjenta

Monitorowanie stężeń:

- prawdopodobnie LC-MS (lek o nieznanej toksyczności rzeczywistej, prawdopodobnie nie wymaga monitorowania, nie zwalidowano jeszcze najlepszej metody badawczej)
- zakres stężeń: prawdopodobnie C_{min} 8-32 mg/L
- predyktor aktywności wg PKPD:
 - dla meropenemu f_T/MIC 100 [%]
 - dla waborbaktamu AUC/MIC – aktualnie brak interpretacji

7.8. Imipenem/cilastatyna/relebaktam [67-71]

- imipenem/cilastatyna/relebaktam (rejestracja FDA i EMA – Recarbrio)

Mechanizm działania:

- imipenem/cilastatyna/relebaktam to połączenie karbapenemu z inhibitorem nerkowej dihydropeptydazy dezaktywującej imipenem i z niebetalaktamowym inhibitorem betalaktamaz III generacji – relebaktamem
- relebaktam jest pochodną diazabicylooktanu
- imipenem wiąże się silnie z wieloma PBP, hamując ostatni etap tworzenia ściany komórkowej, reakcje transpeptydacji i karboksypeptydacji
- wydzielane do przestrzeni periplazmatycznej karbapenemazy hydrolizują imipenem a relebaktam łączy się z betalaktamazami w stabilny kompleks; relebaktam zmienia ultrastrukturę konformacyjną betalaktamaz w taki sposób, że uwalniany enzym bakteryjny nie hydrolizuje pierścienia betalaktamowego imipenemu
- imipenem/cilastatyna/relebaktam stosowany jest w stosunku 1:1:0,5
- imipenem jest silnym induktorem betalaktamaz

Spektrum aktywności:

- *Citrobacter* spp. (w tym *C.freundii* i *C.koseri*), *Enterobacter* spp. (w tym *E.asburiae* i *E.cloacae*) *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (w tym *K.aerogenes*, *K.oxytoca* i *K.pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.
- beztlenowe drobnoustroje Gram-ujemne, *Bacteroides* spp. (w tym *B.fragilis*, *Fusobacterium* spp. (w tym *F.nucleatum* i *F.necrophorum*), *Prevotella* spp. (w tym *P.melaninogenica*, *P.bivia* i *P.buccae*)
- tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (wyłącznie izolaty wrażliwe na metycylinę), *Streptococcus viridans* (w tym *S.anginosus* i *S.constellatus*)
- naturalnie obniżona wrażliwość w stosunku do *Morganella morganii* i *Proteus* spp.

Wskazania do stosowania:

- szpitalne zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc związane z wentylacją mechaniczną (rejestracja EMA i FDA)
- zakażenie łożyska krwi, jeżeli źródłem jest szpitalne lub respiratorowe zapalenie płuc u dorosłych (rejestracja EMA i FDA)
- zakażenia wywołane przez tlenowe bakterie Gram-ujemne u dorosłych pacjentów z ograniczonymi możliwościami leczenia (rejestracja EMA)
- zakażenia wewnątrzbrzuszne (wg IDSA)
- powikłane zakażenia dróg moczowych (wg IDSA)

Terapie łączone imipenem z cilastatyną z relebaktamem w zakażeniach CPE:

- sulfametoksazol/trimetoprim
- fosfomycyna sodowa
- gentamycyna, tobramycyna
- tygecyklina, erawacyklina, omadacyklina
- kolistymetat

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa wobec CPE:

- imipenem/cilastatyna/relebaktam może być aktywny w stosunku do karbapenemaz:
 - klasy A (np. KPC)
- w przypadku leczenia zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi preferowana monoterapia, natomiast w przypadku innych postaci zakażeń niż rejestracyjne wskazana jest terapia skojarzona

Dawkowanie:

- 0,5 g + 0,5 g + 0,25 g (1,25) co 6 godz. i.v., w 30-minutowej infuzji
- czas stosowania terapii: 7-14 dni w zapaleniach płuc, 5-10 dni w zakażeniach dróg moczowych; w zakażeniach łożyska krwi
 - indywidualnie u pacjenta
- niektóre źródła literaturowe dopuszczają długi, 4-godzinny wlew

Monitorowanie stężeń:

- prawdopodobnie HPLC (lek o nieznannej toksyczności rzeczywistej, prawdopodobnie nie wymaga monitorowania, nie zwalidowano jeszcze najlepszej metody badawczej)
- zakres stężeń: prawdopodobnie dla imipenemu C_{\min} 2-20mg /L
- predyktor aktywności wg PKPD:
 - dla imipenemu f_T/MIC 40 [%]
 - dla relebaktamu f_T/MIC nieznaną jeszcze

Piśmiennictwo:

1. Giurazza R., Mazza M.C., Andini R. i wsp. Emerging Treatment Options for Multi-Drug-Resistant Bacterial Infections. Life (Basel). 2021;11: 519.
2. Wright H., Bonomo R.A., Paterson D.L. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? Clin Microbiol Infect. 2017;23: 704-712.
3. Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.R. i wsp. Management of Infections Caused by Multidrug-resistant Gram-negative Pathogens: Recent Advances and Future Directions. Arch Med Res. 2021;52: 817-827.
4. Falcone M., Tiseo G., Nicastro M. i wsp. Cefiderocol as Rescue Therapy for Acinetobacter baumannii and Other Carbapenem-resistant Gram-negative Infections in Intensive Care Unit Patients. Clin Infect Dis. 2021;72: 2021-2024.
5. Bassetti M., Echols R., Matsunaga Y. i wsp. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2021;21: 226-240.
6. Vrancianu C.O., Dobre E.G., Gheorghe I. i wsp. Present and Future Perspectives on Therapeutic Options for Carbapenemase-Producing *Enterobacterales* Infections. Microorganisms. 2021;9: 730.
7. Yusuf E., Bax H.I., Verkaik N.J. i wsp. An Update on Eight "New" Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. J Clin Med. 2021; 10: 1068.
8. [FETROJA \(cefiderocol\) for injection, for intravenous use \(fda.gov\)](#)
9. [Fetcroja, INN-cefiderocol \(europa.eu\)](#)
10. Lee Y.R., Yeo S. Cefiderocol, a New Siderophore Cephalosporin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections

Caused by Multidrug-Resistant Pathogens: Preclinical and Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy and Safety. *Clin Drug Investig.* 2020;40: 901-913.

11. Kresken M., Korte-Berwanger M., Gatermann S.G. i wsp. In vitro activity of cefiderocol against aerobic Gram-negative bacterial pathogens from Germany. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56: 106128.
12. Karaikos I., Galani I., Papoutsaki V. i wsp. Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*: implication on future therapeutic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20: 53-69.
13. Kanj S.S., Bassetti M., Kiratisin P. i wsp. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;60: 106633.
14. Wunderink R.G., Matsunaga Y., Ariyasu M. i wsp. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21: 213-225.
15. Zhanel G.G., Golden A.R., Zelenitsky S. i wsp. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs.* 2019;79: 271-289.
16. Maseda E., Suárez de la Rica A. The role of cefiderocol in clinical practice. *Rev Esp Quimioter.* 2022 Sep; 35 Suppl 2:39-44.
17. Cui X., Lü Y., Yue C. Development and Research Progress of Anti-Drug Resistant Bacteria Drugs. *Infect Drug Resist.* 2021; 14: 5575-5593.
18. El-Lababidi R.M., Rizk J.G. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin. *Ann Pharmacother.* 2020; 54: 1215-1231.
19. Asempa T.E., Kuti J.L., Seroogy J.D. i wsp. Application of the Hartford Hospital nomogram for plazomicin dosing interval selection in patients with complicated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63:e00148-19.
20. Hooton T.M., Gupta K. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed March 20, 2021.
21. Kuti J.L., Kim A., Cloutier D.J. i wsp. Evaluation of plazomicin, tigecycline, and meropenem pharmacodynamic exposure against carbapenem-resistant enterobacteriaceae in patients with bloodstream infection or hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia from the CARE study (ACHN-490-007). *Infect Dis Ther.* 2019;8: 383-396.
22. Nelson C.A., Meaney-Delman D., Fleck-Derderian S. i wsp. Contributors. Antimicrobial treatment and prophylaxis of plague: recommendations for naturally acquired infections and bioterrorism response. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70: 1-27.
23. Noel A.R., Attwood M., Bowker K.E. i wsp. Pharmacodynamics of plazomicin and a comparator aminoglycoside, amikacin, studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54: 626-632.
24. Quale J., Spelman D. Overview of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed February 5, 2021.
25. Shaer K.M., Zmarlicka M.T., Chahine E.B. i wsp. Plazomicin: a next-generation aminoglycoside. *Pharmacotherapy.* 2019;39: 77-93.
26. Stout J. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of plague (*Yersinia pestis* infection). Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed March 17, 2022.
27. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A. i wsp. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa1478.
28. Trang M., Seroogy J.D., Van Wart S.A. i wsp. Population pharmacokinetic analyses for plazomicin using pooled data from phase 1, 2, and 3 clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63: e02329-18.

29. Wagenlehner F.M.E., Cloutier D.J., Komirenko A.S. i wsp. EPIC Study Group. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. *N Engl J Med.* 2019;380: 729-740.
30. Broeker A., Wicha S.G., Dorn C. i wsp. Tigecycline in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a population pharmacokinetic study. *Crit Care.* 2018;22: 341.
31. Cui N., Cai H., Li Z. i wsp. Tigecycline-induced coagulopathy: a literature review. *Int J Clin Pharm.* 2019;41: 1408-1413.
32. File T.M. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed September 13, 2021.
33. Gomi H., Solomkin J.S., Schlossberg D. i wsp. Tokyo guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25: 3-16.
34. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M. i wsp. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63: e61-e111.
35. Lin S., Zhang C., Ye S. Preliminary experience of tigecycline treatment for infection in children with hematologic malignancies [published online July 26, 2018]. *Int J Clin Pharm.* 2018.
36. Mazuski J.E., Tessier J.M., May A.K. i wsp. The Surgical Infection Society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18: 1-76.
37. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. i wsp. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200: e45-e67.
38. Quale J., Spelman D. Overview of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed June 22, 2021.
39. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A. i wsp. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* Published online October 27, 2020.
40. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283: 7-18.
41. Nelson C.A., Meaney-Delman D., Fleck-Derderian S. i wsp. Antimicrobial treatment and prophylaxis of plague: recommendations for naturally acquired infections and bioterrorism response. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70: 1-27.
42. Newman J.V., Zhou J., Izmailyan S. i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled studies of the safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of eravacycline [published online August 27, 2018]. *Antimicrob Agents Chemother.*
43. Stout J. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of plague (*Yersinia pestis* infection). Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed March 17, 2022.
44. File T.M. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed September 13, 2021.
45. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. i wsp. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200: e45-e67.
46. Nelson C.A., Meaney-Delman D., Fleck-Derderian S. i wsp. Antimicrobial treatment and prophylaxis of plague: recommendations for naturally acquired infections and bioterrorism response. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70: 1-27.

47. Stets R., Popescu M., Gonong J.R. i wsp. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia. *N Engl J Med.* 2019;380: 517-527.
48. Castón J.J., Cano A., Pérez-Camacho I. i wsp. Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CAVICOR study). *J Antimicrob Chemother.* 2022;77: 1452-1460.
49. Zhen S., Wang H., Feng S. Update of clinical application in ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant Gram-negative bacteria infections. *Infection.* 2022;50: 1409-1423.
50. Giamarellou H., Karaiskos I. Current and Potential Therapeutic Options for Infections Caused by Difficult-to-Treat and Pandrug Resistant Gram-Negative Bacteria in Critically Ill Patients. *Antibiotics (Basel).* 2022;11: 1009.
51. Kanj S.S., Bassetti M., Kiratisin P. i wsp. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;60: 106633.
52. Parmanik A., Das S., Kar B. i wsp. Current Treatment Strategies Against Multidrug-Resistant Bacteria: A Review. *Curr Microbiol.* 2022;79: 388.
53. Al-Shaer M.H., Rubido E., Cherabuddi K. i wsp. Early therapeutic monitoring of β -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75: 3644-3651.
54. Swaminathan S., Routray A., Mane A. Early and Appropriate Use of Ceftazidime-Avibactam in the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Indian Scenario. *Cureus.* 2022;14: e28283.
55. Zalas-Więcek P., Prażyńska M., Pojnar Ł. i wsp. Ceftazidime/Avibactam and Other Commonly Used Antibiotics Activity Against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* Isolated in Poland in 2015-2019. *Infect Drug Resist.* 2022;15:1289-1304.
56. Karlowsky J.A., Kazmierczak K.M., Valente M.L.N.F. i wsp. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in Latin America as part of the ATLAS global surveillance program, 2017-2019. *Braz J Infect Dis.* 2021;25: 01647.
57. Chen Y., Huang H.B., Peng J.M. i wsp. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacterales* Bloodstream Infection: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbiol Spectr.* 2022;10: e0260321.
58. Bilbao-Meseguer I., Rodríguez-Gascón A., Barrasa H. i wsp. Augmented renal clearance in critically ill patients: a systematic review. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57: 1107-1121.
59. Griffith D.C., Sabet M., Tarazi Z. i wsp. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of vaborbactam, a novel beta-lactamase inhibitor, in combination with meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;63: e01659-18.
60. Hooton T.M., Gupta K. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed March 20, 2021.
61. Kaye K.S., Bhowmick T., Metallidis S. i wsp. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319: 788-799.
62. Kufel W.D., Eranki A.P., Paolino K.M. i wsp. In vivo pharmacokinetic analysis of meropenem/vaborbactam during continuous venovenous haemodialysis. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74: 2117-2118.
63. Rubino C.M., Bhavnani S.M., Loutit J.S. i wsp. Single-dose pharmacokinetics and safety of meropenem-vaborbactam in subjects with chronic renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62: e02103-17.
64. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A. i wsp. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of ex-

- tended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1478.
65. Yahav D., Giske C.G., Grāmatniece A. i wsp. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev*. 2020;34: e00115-e00120.
66. Zhuang L., Yu Y., Wei X. i wsp. Evaluation of hemodialysis effect on pharmacokinetics of meropenem/vaborbactam in end-stage renal disease patients using modeling and simulation. *J Clin Pharmacol*. 2020;60: 1011-1021.
67. Bhagunde P., Patel P., Lala M. i wsp. Population pharmacokinetic analysis for imipenem-relebactam in healthy volunteers and patients with bacterial infections. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019a;8: 748-758.
68. Bhagunde P., Zhang Z., Racine F. i wsp. A translational pharmacokinetic/pharmacodynamic model to characterize bacterial kill in the presence of imipenem-relebactam. *Int J Infect Dis*. 2019b;89: 55-61.
69. Motsch J., Murta de Oliveira C., Stus V. i wsp. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2020;70: 1799-1808.
70. Galani I., Souli M., Nafplioti K. i wsp. In vitro activity of imipenem-relebactam against non-MBL carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in Greek hospitals in 2015–2016. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38 (Erratum in: 2019;38:1151–1150): 1143-1150
71. Vázquez-Ucha J.C., Seoane-Estévez A., Rodiño-Janeiro B.K. i wsp. GEMARA-SEIMC/REIPI Enterobacterales Study Group. Activity of imipenem/relebactam against a Spanish nationwide collection of carbapenemase-producing Enterobacterales. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76:1498-1510.

8. TERAPIA ZAKAŻEŃ CPE

8.1. Czynniki ryzyka infekcji CPE [1-3,15,32]

- najczęściej wymieniane czynniki ryzyka infekcji powodowanej przez pałeczki odporne na karbapenemy to:
 - wcześniejsza antybiotykoterapia, zwłaszcza terapia z użyciem karbapenemu i/lub kolistyny
 - kolonizacja CPE (również kolonizacja CPE u innego pacjenta przebywającego w tej samej sali)
 - ośrodek (lub wcześniejszy pobyt w ośrodku) o wysokim odsetku (powyżej 20-25%) CPE i ESBL
 - przedłużona hospitalizacja, pobyt w OIT, procedury inwazyjne (intubacja, mechaniczna wentylacja, dializoterapia, cewniki),
 - istotne choroby współistniejące (immunosupresja, nowotwory złośliwe)
- odsetek nosicieli, u których dochodzi do infekcji CRE to 36% - do konwersji nosicielstwa w zakażenie dochodzi średnio po 6,5 dniach (od 4 do 19 dni)
- w grupie nosicieli CPE wskazano niezależne czynniki ryzyka konwersji nosicielstwa w infekcję CPE: liczba hospitalizacji > 3 razy, śpiączka (GCS ≤ 8), ekspozycja chorego na karbapenem

8.2. Śmiertelność w zakażeniach CPE [4-8]

- infekcje wywoływane przez pałeczki odporne na karbapenemy, w tym CPE, obarczone są znacznie wyższym ryzykiem zgonu – nawet czterokrotnie wyższym
- do istotnych czynników ryzyka zwiększonej śmiertelności w infekcjach CRE, w porównaniu do infekcji wywoływanych przez szczepy wrażliwe, należą m.in.: cukrzyca, choroby nerek, POChP, choroby układu krążenia, wstrząs septyczny, mechaniczna wentylacja, nowotwory układu krwiotwórczego, przebyty zabieg chirurgiczny i niewłaściwa, początkowa antybiotykoterapia empiryczna

8.3. Terapia empiryczna zakażeń CPE [7-12,15,19-21,26-28,32,34,35,47]

- wybór antybiotyków w terapii empirycznej zależy od:
 - stanu klinicznego pacjenta (ciężkości przebiegu infekcji)
 - źródła infekcji – konieczne uwzględnienie parametrów PK/PD antybiotyków
 - chorób towarzyszących, wydolności narządowej (gł. nerek, wątroby) i nietolerancji leków – zawężających niekiedy i tak już ograniczone opcje terapeutyczne
 - nosicielstwa szczepów CPE
 - lokalnej lekowrażliwości (w zakażeniach CPE najistotniejsza jest informacja jaka karbapenemaza występuje w danym ośrodku, czy izoluje się szczepy MBL(+) np. NDM czy inne CPE niewytwarzające metaloenzymów np. KPC, OXA-48) - pamiętając o znacznych różnicach w sytuacji epidemiologicznej nawet w obrębie jednego szpitala
 - poprzednio podawanych antybiotyków (ostatnie 6 miesięcy)
 - czynników ryzyka infekcji CPE (wymienionych w pkt 1); w oddziałach o wysokim odsetku szczepów MDR-GNB (>20-25%) sugeruje się stosowanie w terapii empirycznej co najmniej 2 antybiotyków z różnych grup
- w terapii zakażeń CPE należy zwrócić szczególną uwagę na:
 - odpowiednie dawkowanie (Tabela nr 13 i 14)

- rygorystyczne przestrzeganie odpowiednich odstępów pomiędzy dawkami
- wczesną deeskalację/optymalizację
- odpowiednią długość terapii (pkt 8.7)
- kontrolę źródła zakażenia; szybkie zaopatrzenie źródła infekcji (optymalnie do 6 godzin), najczęściej chirurgicznie lub poprzez usunięcie wszystkich cewników, znacznie zmniejsza śmiertelność u chorych z zakażeniami
- w zakażeniach CPE śmiertelność jest znacznie niższa, jeżeli zastosowano właściwą terapię empiryczną
- antybiotykami pierwszego rzutu w leczeniu zakażeń CPE, pod warunkiem, że dominującą karbapenemazą nie jest metalloenzym (np. NDM), są nowe połączenia antybiotyków betalaktamowych z inhibitorami betalaktamaz (BLBLI): ceftazydym/awibaktam, meropenem/waborbaktam, imipenem/cilastatyna/relebaktam
- cefiderokol jest opcją alternatywną w przypadku oporności na w/w
- liczne, aktualne doniesienia piśmiennicze wskazują nowe opcje terapeutyczne, jako te bardziej skuteczne i obciążone mniejszą liczbą działań niepożądanych od tzw „starych” antybiotyków (tj. kolistyna, karbapenemy, aminoglikozydy, fosfomycyna, tygecyklina)
- terapia skojarzona nowych antybiotyków betalaktamowych z aminoglikozydem, fluorochinolonem, fosfomycyną, tygecykliną lub kolistyną nie jest rutynowo rekomendowana
- w terapii empirycznej skojarzenie nowych betalaktamów z innymi antybiotykami może zwiększać prawdopodobieństwo pokrycia spektrum potencjalnych patogenów, nie powinno być jednak rutynowo stosowane
- u pacjentów w stanie ciężkim/krytycznym można rozważyć w terapii empirycznej dodanie do nowych betalaktamów kolistyny, fosfomycyny, aminoglikozydu, ewentualnie tygecykliny
- u pacjentów septycznych leczonych uprzednio ceftazydymem/awibaktamem sugeruje się zastosowanie w terapii empirycznej innego BLBLI, uwzględniając lokalną sytuację epidemiologiczną
- należy pamiętać o monitorowaniu stężeń antybiotyków u krytycznie chorych pacjentów - głównie aminoglikozydów, a jeżeli istnieje taka możliwość również kolistyny i betalaktamów

8.4. Terapia celowana zakażeń CPE [8-17,22,24,25,27,29-32,34,43-51,59,60]

- w momencie uzyskania wyników badań mikrobiologicznych, w celu zoptymalizowania terapii, pacjent powinien być skonsultowany przez specjalistę do spraw antybiotykoterapii
- wybór antybiotyku/ów w terapii celowanej zależy od:
 - stanu klinicznego pacjenta
 - postaci zakażenia (pkt. 8.5)
 - chorób towarzyszących, wydolności narządowej (gł. nerek, wątroby)
 - nietolerancji leków (w tym reakcji alergicznych)
 - lekowrażliwości wyhodowanego drobnoustroju
- nowe antybiotyki betalaktamowe (betalaktamy z inhibitorami III generacji, cefiderokol) są lekami z wyboru w terapii CPE
- u pacjentów z ciężkimi zakażeniami CPE rekomenduje się stosowanie nowych BLBLI m.in. ceftazydym/awibaktam, meropenem/waborbaktam, imipenem/cilastatyna/relebaktam, o ile potwierdzono ich wrażliwość
- u pacjentów z ciężkimi zakażeniami CPE powodowanymi przez szczepy odporne na ceftazydym/awibaktam, meropenem/waborbaktam, imipenem/cilastatyna/relebaktam dopuszcza się stosowanie cefiderokolu, o ile potwierdzono jego wrażliwość
- nie zaleca się stosowania rutynowo nowych antybiotyków betalaktamowych (BLBLI i cefiderokolu) w terapii skojarzonej, o ile potwierdzono wrażliwość na którykolwiek z nowych betalaktamów

- terapia skojarzona nowych antybiotyków betalaktamowych (BLBLI - betalaktamy z inhibitorami III generacji, cefiderokol) z aminoglikozydem, fluorochinolonem, fosfomycyną, tygecykliną lub kolistyną może być wyjątkowo rozważona w terapii celowanej zakażeń CPE u pacjentów w stanie ciężkim/krytycznym

U pacjentów z zakażeniami CPE, w sytuacji, gdy nowe antybiotyki z inhibitorami betalaktamaz i/lub cefiderokol:

- nie wykazują aktywności *in vitro*

i/lub

- są niedostępne

i/lub

- są przeciwwskazane,

a szczep jest wrażliwy na kolistynę, aminoglikozydy, tygecyklinę czy fosfomycynę sodową, należy rozważyć:

- u pacjentów z ciężkimi zakażeniami - terapię skojarzoną z użyciem co najmniej dwóch w/w leków o potwierdzonej aktywności;
- u pacjentów z łagodnymi/umiarkowanymi zakażeniami CPE i tzw. zakażeniami „niskiego ryzyka”, można rozważyć zastosowanie w/w antybiotyków w terapii skojarzonej lub w monoterapii, biorąc pod uwagę ich wrażliwość *in vitro*, źródło infekcji i inne istotne czynniki
- decydując się na zastosowanie w terapii CPE wymienionych powyżej antybiotyków, należy uwzględnić następujące:
 - jeśli jest taka możliwość, należy unikać stosowania **kolistyny** w infekcjach CPE; z wyjątkiem niepowikłanych UTI (pkt 8.5.1.) nie należy stosować kolistyny w monoterapii w zakażeniach CPE; kolistyna najczęściej kojarzona jest z meropenemem (pod warunkiem, że MIC meropenemu ≤ 8 mg/L); gdy szczep jest oporny na meropenem (MIC > 8 mg/L) i wrażliwy na kolistynę – stosuje się kolistynę w skojarzeniu z innymi aktywnymi lekami; z kolei, gdy szczep jest oporny na kolistynę i meropenem (MIC > 8 mg/L) stosuje się skojarzenie co najmniej 2 innych aktywnych antybiotyków; należy również pamiętać o stosowaniu kolistyny w wysokich dawkach, pamiętając o zastosowaniu dawki nasycającej; u pacjentów z zapaleniem płuc można dodatkowo podawać kolistynę wziewnie, a u chorych z zakażeniami OUN – dokomorowo lub intratekalnie (szczegóły w punkcie 5.3.)
 - w sytuacji ograniczonych opcji terapeutycznych, terapia skojarzona z użyciem **meropenemu** może być rozważona; warunkiem zastosowania meropenemu jest MIC ≤ 8 mg/L lub oscylujący blisko breakpoint; meropenem stosuje się wówczas w wysokiej dawce (2 g co 8 godz. i.v.) i/lub w przedłużonym wlewie (3-godzinnym); najczęściej meropenem kojarzony jest z kolistyną lub innymi aktywnymi lekami (np. aminoglikozydem, tygecykliną, fosfomycyną), natomiast, gdy MIC meropenemu > 8 mg/L i szczep wrażliwy jest na kolistynę – stosuje się kolistynę w skojarzeniu z innymi aktywnymi lekami (np. aminoglikozydem, tygecykliną, fosfomycyną); z kolei gdy szczep jest oporny na kolistynę i meropenem (MIC > 8 mg/L) stosuje się skojarzenie 2 innych aktywnych antybiotyków
 - brak w chwili obecnej wystarczających danych, aby rekomendować rutynowo terapię z użyciem **dwóch karbapenemów**; w sytuacjach braku jakichkolwiek opcji terapeutycznych można rozważyć zastosowanie terapii ratunkowej (eksperymentalnej) - pkt 4.1.
 - **aminoglikozydy** mogą być stosowane w terapii skojarzonej zakażeń CPE, a w zakażeniach układu moczowego bez bakteriemii - w monoterapii (szczegóły w pkt 8.5.1.)
 - **tygecyklina** powinna być stosowana w infekcjach IAI oraz SSTI; w przypadku infekcji HAP/VAP dopuszcza się stosowanie tygecykliny wraz z innym antybiotykiem np. kolistyną, fosfomycyną sodową, gentamycyną, amikacyną lub tobramycyną; tygecyklina nie powinna być stosowana w BSI (zakażeniach łożyska naczyniowego), UTI (zakażeniach układu moczowego), CNS (zakażeniach OUN); w sytuacji krytycznej, gdy brak jest wrażliwości na inne leki, a szczep wykazuje wrażliwość

na tygocyklinę, można rozważyć terapię skojarzoną z użyciem tygocykliny, pamiętając o stosowaniu jej w odpowiednio wysokich dawkach (maksymalnie dopuszczalnej dawce tj. 200 mg dawka początkowa, następnie 100 mg co 12 godz. i.v.);

- nie należy stosować **fosfomycyny sodowej** w monoterapii w zakażeniach CPE
- **kotrimoksazol** może być stosowany w zakażeniach CPE, gdy brak innych opcji terapeutycznych, o ile potwierdzono wrażliwość szczepu *in vitro*
- należy pamiętać o monitorowaniu stężeń antybiotyków u ciężko chorych pacjentów i pacjentów z niewydolnością nerek - głównie aminoglikozydów, a jeżeli istnieje taka możliwość również kolistyny i betalaktamów
- stosowana antybiotykoterapia powinna być codziennie weryfikowana pod względem jej skuteczności klinicznej
- nie należy zapominać o możliwości stosowania terapii sekwencyjnej w zakażeniach CPE o ile dostępne są formy doustne zastosowanych antybiotyków (szczegóły w pkt 8.7)

8.4.1. TERAPIA RATUNKOWA [9,10,12-14,17,18,22,32,33,35-38,40-44,46]

- u pacjentów z zakażeniami **CPE-KPC(+)** można rozważyć przy braku jakichkolwiek innych opcji terapeutycznych zastosowanie **terapii z użyciem dwóch karbapenemów**, najczęściej ertapenemu i meropenemu; należy jednak pamiętać, iż brak w chwili obecnej wystarczających danych aby rekomendować takie postępowanie

8.5. Terapia celowana zakażeń CPE w zależności od postaci klinicznej zakażenia

8.5.1. ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO

- **Niepowikłany cystitis [9,12,58,61]**
- o ile potwierdzono wrażliwość *in vitro* na jeden z poniżej wymienionych, w *cystitis* rekomenduje się następujące opcje terapeutyczne:
 - ciprofloksacyna, lewofloksacyna
 - kotrimoksazol
 - aminoglikozyd – jedna dawka jest zazwyczaj wystarczająca
- jeżeli żaden z w/w leków nie jest aktywny zaleca się stosowanie nowych opcji terapeutycznych:
 - ceftazydym/awibaktam
 - meropenem/waborbaktam
 - imipenem/cilastatyna/relebaktam
 - cefiderokol – jeżeli żaden z w/w BLBLI jest nieaktywny
- stosowanie trometamolu fosfomycyny w *cystitis* powinno być ograniczone do zakażeń *E.coli* z uwagi na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego
- w sytuacji gdy brak jest innych opcji terapeutycznych można zastosować w zapaleniu pęcherza kolistynę
- nie zaleca się stosowania tygocykliny w zakażeniach układu moczowego
- **Powikłane zakażenia układu moczowego (cUTI), pyelonephritis: [9,10,58,61]**
- o ile potwierdzono wrażliwość *in vitro* na jeden z poniżej wymienionych, w *pyelonephritis* i cUTI rekomenduje się następujące opcje terapeutyczne:
 - ciprofloksacyna, lewofloksacyna

- kotrimoksazol
- jeżeli żaden z w/w leków nie jest aktywny zaleca się stosowanie nowych opcji terapeutycznych:
 - ceftazydym/awibaktam
 - meropenem/waborbaktam
 - imipenem/cilastatyna/relebaktam
 - cefiderokol – jeżeli żaden z w/w BLBLI jest nieaktywny
- u pacjentów z *pyelonephritis* i cUTI bez bakteriemii można rozważyć stosowanie aminoglikozydu (gentamycyny, amikacyny) w monoterapii, w jednorazowej dawce dobowej
- nitrofurantoina i trometamol fosfomicyny nie powinny być używane w *pyelonephritis* i cUTI z uwagi na zbyt niskie stężenia w miększu nerki
- nie zaleca się stosowania tygocykliny w zakażeniach układu moczowego
- w przypadku braku innych opcji terapeutycznych można rozważyć zastosowanie w *pyelonephritis* i cUTI kolistyny – w monoterapii lub terapii skojarzonej (u pacjentów z ciężkimi zakażeniami)

8.5.2. ZAPALENIA PŁUC, W TYM SZPITALNE/RESPIRATOROWE (HAP/VAP) [9-11,15,53-56]

- rekomendowane opcje terapeutyczne w zapaleniu płuc to:
 - ceftazydym/awibaktam
 - meropenem/waborbaktam
 - imipenem/cilastatyna/relebaktam
 - cefiderokol – alternatywnie, w sytuacji, gdy żaden z w/w BLBLI jest nieaktywny;
- w zapaleniu płuc MBL(+) można rozważyć:
 - cefiderokol – w monoterapii, ewentualnie u pacjentów w stanie krytycznym w terapii skojarzonej
 - ceftazydym/awibaktam w skojarzeniu z aztreonamem – po oznaczeniu synergizmu
- nie zaleca się stosowania tygocykliny w HAP/VAP; w przypadku ograniczonych opcji terapeutycznych można wyjątkowo rozważyć jej zastosowanie w terapii skojarzonej z innym aktywnym antybiotykiem, używając wysokie dawki (200 mg dawka początkowa, następnie 100 mg co 12 godz. i.v.)
- w przypadku braku możliwości zastosowania w/w, opcją terapeutyczną może być terapia skojarzona z użyciem kolistyny stosowanej dożylnie wraz z inhalacją

8.5.3 ZAKAŻENIA ŁOŻYSKA NACZYNIOWEGO (BSI) [9,10,36]

- preferowane opcje terapeutyczne w zakażeniach łożyska naczyniowego to:
 - ceftazydym/awibaktam
 - meropenem/waborbaktam
 - imipenem/cilastatyna/relebaktam
 - cefiderokol – jeżeli żaden z w/w BLBLI jest nieaktywny oraz w zakażeniach CPE-MBL
 - ceftazydym/awibaktam + aztreonam – w zakażeniach CPE-MBL - po oznaczeniu synergizmu
- nie zaleca się stosowania tygocykliny w zakażeniach łożyska naczyniowego; w przypadku ograniczonych opcji terapeutycznych można wyjątkowo rozważyć jej użycie w terapii skojarzonej z innym aktywnym antybiotykiem, stosując wysokie dawki (200 mg dawka początkowa, następnie 100 mg co 12 godz. i.v.)

- w przypadku braku możliwości zastosowania w/w, opcją terapeutyczną może być kolistyna stosowana w terapii skojarzonej

8.5.4 ZAKAŻENIA WEWNĄTRZBRZUSZNE [9,57]

- preferowane opcje terapeutyczne w zakażeniach wewnątrzbrzusznych to:
 - ceftazydym/awibaktam
 - meropenem/waborbaktam
 - imipenem/cilastatyna/relebaktam
 - cefiderokol – jeżeli żaden z w/w BLBLI jest nieaktywny oraz w zakażeniach CPE-MBL
 - ceftazydym/awibaktam + aztreonam – w zakażeniach CPE-MBL
- alternatywne opcje w zakażeniach wewnątrzbrzusznych to tygecyklina lub erawacyklina
- w przypadku braku możliwości zastosowania w/w, opcją terapeutyczną może być kolistyna stosowana w terapii skojarzonej

8.6. Preferowane opcje terapeutyczne w zależności od klasy karbapenemazy:

8.6.1. Terapia zakażeń KPC [9,11,12,23,52]

- preferowane opcje terapeutyczne w zakażeniach CPE-KPC to:
 - meropenem/waborbaktam
 - ceftazydym/awibaktam (stosując ceftazydym/awibaktam w infekcjach powodowanych przez szczepy z profilem oporności KPC-3 należy zachować ostrożność i monitorować klinicznie efekty terapii)
 - imipenem/cilastatyna/relebaktam
- cefiderokol jest alternatywną opcją terapeutyczną
- tygecyklina lub erawacyklina mogą być opcją terapeutyczną w infekcjach CPE-KPC (szczegóły w rozdziale 7)
- w sytuacji ograniczonych opcji terapeutycznych, można rozważyć zastosowanie w terapii skojarzonej: meropenemu, gdy $MIC \leq 8$ mg/l (w wysokich dawkach i/lub we wlewach przedłużonych), kolistyny, fosfomicyny sodowej, gentamycyny, amikacyny i tygecykliny
- w sytuacji braku jakichkolwiek opcji terapeutycznych (szczepy PDR) można rozważyć użycie w terapii ratunkowej dwóch karbapenemów (meropenemu i ertapenemu) (pkt 8.4.1.)

8.6.2 Terapia zakażeń MBL: [9-11,17,22,23,35,39]

- preferowane opcje terapeutyczne w zakażeniach CPE-MBL to:
 - ceftazydym/awibaktam w skojarzeniu z aztreonamem
 - cefiderokol (w monoterapii lub terapii skojarzonej)
- tygecyklina lub erawacyklina są opcją terapeutyczną w infekcjach CPE-MBL (szczegóły w rozdziale 7)
- w sytuacji ograniczonych opcji terapeutycznych, można rozważyć zastosowanie w terapii skojarzonej: kolistyny, fosfomicyny sodowej, aminoglikozydu, tygecykliny, ewentualnie meropenemu, gdy $MIC \leq 8$ mg/l (w wysokich dawkach i/lub we wlewach przedłużonych)

8.6.3. Terapia zakażeń OXA-48 [9,12,14,17,22,23]

- preferowanym antybiotykiem w leczeniu zakażeń CPE-OXA-48 jest ceftazydym/awibaktam
 - cefiderokol może być potencjalną opcją terapeutyczną
 - cefalosporyny III/IV generacji (zwłaszcza ceftazydym) mogą być rozważane w terapii zakażeń OXA-48, w sytuacji potwierdzonej ich aktywności – pod warunkiem braku betalaktamaz typu ESBL i/lub AmpC
 - karbapenemy mogą być rozważane w terapii zakażeń OXA-48, w sytuacji potwierdzonej ich aktywności
 - tygecyklina lub erawacyklina może być opcją terapeutyczną w infekcjach CPE-OXA-48 (szczegóły w rozdziale 7)
 - w sytuacji ograniczonych opcji terapeutycznych, można rozważyć zastosowanie w terapii skojarzonej: meropenemu, gdy MIC \leq 8 mg/l (w wysokich dawkach i/lub we wlewach przedłużonych), kolistyny, fosfomicyny sodowej, aminoglikozydu i tygecykliny
-

Tabela 13. Opcje terapeutyczne w zakażeniach CPE

	ZAKAŻENIE ŁOŻYSKA NACZYNIOWEGO	ZAPALENIE PŁUC (HAP/VAP)	ZAKAŻENIE UKŁADU MOCZOWEGO	ZAKAŻENIA WEWNĄTRZBRZUSZNE
KPC	<p>ceftazydym/awibaktam</p> <p>></p> <p>meropenem/waborbaktam</p> <p>></p> <p>imipenem/relebaktam</p> <p>></p> <p>cefiderokol</p> <p><u>u pacjentów krytycznie chorych:</u> rozważ terapię skojarzoną w/w z użyciem: fosfomycyny lub aminoglikozydu lub kolistyny</p>	<p>meropenem-waborbaktam</p> <p>></p> <p>ceftazydym-awibaktam</p> <p>></p> <p>imipenem/relebaktam</p> <p>></p> <p>cefiderokol</p> <p><u>u pacjentów w stanie krytycznym:</u> można rozważyć terapię skojarzoną cefiderokolu z: fosfomycyną lub aminoglikozydem lub kolistyną lub tygecykliny</p>	<p>w zakażeniach niepowikłanych: ciprofloksacyna, lewofloksacyna lub kotrimoksazol lub nitrofurantoina lub aminoglikozyd</p> <p><u>w zakażeniach powikłanych:</u> aminoglikozyd – tylko u pacjentów bez bakteriemii</p> <p>></p> <p>ceftazydym/awibaktam lub meropenem/waborbaktam lub imipenem/relebaktam</p> <p>></p> <p>cefiderokol</p>	<p>ceftazydym/awibaktam</p> <p>></p> <p>meropenem/waborbaktam</p> <p>></p> <p>erawacyklina</p> <p>></p> <p>cefiderokol</p>
MBL (NDM, VIM, IMP)	<p>cefiderokol</p> <p>></p> <p>ceftazydym/awibaktam + aztreonam</p>	<p>cefiderokol</p> <p>></p> <p>ceftazydym/awibaktam + aztreonam</p>	<p>w zakażeniach niepowikłanych: ciprofloksacyna, lewofloksacyna lub kotrimoksazol lub nitrofurantoina lub aminoglikozyd</p> <p><u>w zakażeniach powikłanych:</u> aminoglikozyd – tylko u pacjentów bez bakteriemii</p> <p>></p> <p>cefiderokol</p> <p>></p> <p>ceftazydym/awibaktam + aztreonam</p>	<p>cefiderokol</p> <p>></p> <p>erawacyklina</p> <p>></p> <p>ceftazydym/awibaktam + aztreonam</p>

OXA-48	<p>ceftazydym/awibaktam</p> <p>> cefiderokol</p> <p>u <u>pacjentów krytycznie chorych</u>: rozważ terapię skojarzoną w/w z użyciem: fosfomicyny lub aminoglikozydu lub kolistyny</p>	<p>ceftazydym/awibaktam</p> <p>> cefiderokol</p> <p>u <u>pacjentów krytycznie chorych</u>: rozważ terapię skojarzoną w/w z użyciem: fosfomicyny lub aminoglikozydu lub kolistyny lub tygecykliny</p>	<p>w zakażeniach niepowikłanych: ciprofloksacyna, lewofloksacyna lub kotrimoksazol lub nitrofurantoina lub aminoglikozyd</p> <p>w zakażeniach powikłanych: aminoglikozyd – tylko u pacjentów bez bakteriemii > ceftazydym/awibaktam > cefiderokol</p>	<p>ceftazydym/awibaktam</p> <p>> erawacyklina > cefiderokol</p>
KPC MBL OXA-48 terapię alternatywne – przy oporności na nowe opcje	<p>Meropenem MIC ≤ 8 mg/L meropenem (wysokie dawki, wiew przedłużony)</p> <p>+ kolistyna lub aminoglikozyd lub fosfomicyna</p>	<p>Meropenem MIC ≤ 8 mg/L meropenem (wysokie dawki, wiew przedłużony)</p> <p>+ kolistyna lub aminoglikozyd lub fosfomicyna lub tygecyklina (wysokie dawki)</p> <p>Meropenem MIC > 8 mg/L kolistyna + aminoglikozyd lub fosfomicyna lub tygecyklina</p> <p>w infekcjach KPC(+): meropenem + ertapenem</p>	<p>aminoglikozyd – można rozważyć u pacjentów bez bakteriemii</p> <p>w ciężkich zakażeniach: leczenie takie jak w BSI lub zapaleniu płuc z preferencją schematu z użyciem aminoglikozydu, kolistyny lub fluorochinolonu</p>	<p>tygecyklina</p> <p>w <u>ciężkich zakażeniach</u>: leczenie takie jak w BSI lub zapaleniu płuc z preferencją schematu z użyciem tygecykliny lub fluorochinolonu</p>

* opcje terapeutyczne wymieniane są w kolejności wg preferencji ich zastosowania

Tabela 14. Dawki standardowe i w niewydolności nerek dla antybiotyków aktywnych w zakażeniach CPE

Lp	Antybiotyk	Wysokie dawkowanie w zakażeniach CPE				Czas wlewu	eGFR				eGFR
		Wysokie dawkowanie w zakażeniach CPE	50ML/MIN	40 ML/MIN	30ML/MIN		eGFR	eGFR	eGFR		
1	aztreonam	2 g i.v. co 8 h	2 g i.v. co 8 h	2 g i.v. co 8 h	1 h	20ML/MIN	30ML/MIN	40ML/MIN	50ML/MIN	10ML/MIN	0,5 g i.v. co 12 h
2	cefiderokol	2 g i.v. co 8 h	2 g i.v. co 8 h	1,5 g i.v. co 8 h	3 h	1 g i.v. co 12 h	1 g i.v. co 8 h	1 g i.v. co 8 h	1 g i.v. co 8 h	0,75 g i.v. co 12 h	0,75 g i.v. co 12 h
3	ceftazydym awibaktam	2,5 g i.v. co 8 h	2,5 g i.v. co 8 h	1,25 g i.v. co 8 h	2 h	0,75 g/0,1875 mg i.v. co 12 h	0,75 g/0,1875 mg i.v. co 12 h	0,75 g/0,1875 mg i.v. co 12 h	0,75 g/0,1875 mg i.v. co 24 h	0,75 g/0,1875 mg i.v. co 24 h	0,75 g/0,1875 mg i.v. co 24 h
4	meropenem wabor-baktam	2 g + 2 g i.v. co 8 h	2 g + 2 g i.v. co 8 h	1 g + 1 g i.v. co 8 h	3 h	1 g + 1 g i.v. co 12 h	1 g + 1 g i.v. co 12 h	1 g + 1 g i.v. co 12 h	1 g + 1 g i.v. co 12 h	0,5 g+0,5 g co 12 h	0,5 g+0,5 g co 12 h
5	imipenem cilasatyna relebaktam	500 mg +500 mg + 250 mg co 6h	500 mg +500 mg + 250 mg co 6h	300 mg + 300 mg + 150 mg co 6 h	30 minut	200 mg + 200 mg +100 mg co 6 h	200 mg + 200 mg +100 mg co 6 h	200 mg + 200 mg +100 mg co 6 h	200 mg + 200 mg +100 mg co 6 h	NIE stosować	NIE stosować
6	tygecylina	200 mg jednorazowa 100 mg i.v. co 12 h	200 mg jednorazowa 100 mg i.v. co 12 h	NA	1 h	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7	erawancylina	1 mg kg m.c. co 12 h	1 mg kg m.c. co 12 h	NA	1 h	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	omadacyklina	i.v. 200 mg jednorazowo potem 100 mg co 24 h	i.v. 200 mg jednorazowo potem 100 mg co 24 h	1 h / 0,5 h	1 h / 0,5 h	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		200 mg i.v. jednorazowo potem 300 mg co 24 h	200 mg i.v. jednorazowo potem 300 mg co 24 h	1 h/NA	1 h/NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		p.o. 600 mg jednorazowo potem 300 mg co 24h	p.o. 600 mg jednorazowo potem 300 mg co 24h	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	meropenem	2 g i.v. co 8 h	2 g i.v. co 8 h	1,5 g co 8 h	3 h	1 g co 12	1 g co 8	1 g co 8	1 g co 8	0,5 g co 12-24 h	0,5 g co 12-24 h
10	kolistymetat sodowy	9 mln j.m. i.v. jednorazowo potem 2 x 4,5 mln j.m. i.v. (max 12 mln j.m.)	9 mln j.m. i.v. jednorazowo potem 2 x 4,5 mln j.m. i.v. (max 12 mln j.m.)	8-9,5 mln j.m. /24	1 h w 100 ml 0,9% chlorku sodu	8-9,5 mln j.m. /24	6-7 mln j.m. /24	5-6 mln j.m. /24	5-6 mln j.m. /24	1-2 mln j.m. /24 h	1-2 mln j.m. /24 h
11	fosfomycyna sodowa	8-12 g i.v. co 8-12 h	8-12 g i.v. co 8-12 h	Do 16 g / 24 h	1 h w glukozie	8-12 g i.v. co 8-12 h	Do 16 g / 24 h	Do 14 g / 24h	Do 10 g /24 h	Od 4 do 6g /24 h	Od 4 do 6g /24 h
12	gentamycyna	5-7 mg i.v. / IBW	5-7 mg i.v. / IBW	3 mg i.v. /IBW co 48 h	0,5-1 h	5-7 mg i.v. /IBW co 48 h	3 mg i.v. /IBW co 72 h	3 mg i.v. /IBW co 72 h	3 mg i.v. /IBW co 72 h	1 mg i.v. /IBW co 96 h	1 mg i.v. /IBW co 96 h
13	tobramycyna	5-7 mg i.v. / IBW	5-7 mg i.v. / IBW	3 mg i.v. /IBW co 48 h	0,5-1 h	5-7 mg i.v. /IBW co 48 h	3 mg i.v. /IBW co 72 h	3 mg i.v. /IBW co 72 h	3 mg i.v. /IBW co 72 h	1 mg i.v. /IBW co 96 h	1 mg i.v. /IBW co 96 h
14	amikacyna	20-30 mg i.v./IBW	20-30 mg i.v./IBW	15 mg i.v./IBW co 48 h	0,5 -1 h	20-30 mg i.v./IBW co 48 h	15 mg i.v./IBW co 72 h	15 mg i.v./IBW co 72 h	15 mg i.v./IBW co 72 h	7,5 mg i.v./IBW co 96 h	7,5 mg i.v./IBW co 96 h
15	sulfametoksazol trimetoprym	w przeliczeniu na trimetoprim 15-20 mg kg m.c. podzielone w 3 lub 4 dawkach na dobę	w przeliczeniu na trimetoprim 15-20 mg kg m.c. podzielone w 3 lub 4 dawkach na dobę	250 mg i.v. /p.o. co 12 h	2h wlew w 250ml 0,9% chlorku sodu	w przeliczeniu na trimetoprim 10 mg/kg m.c. podzielone w 3 lub 4 dawkach na dobę	w przeliczeniu na trimetoprim 10 mg/kg m.c. podzielone w 3 dawkach na dobę	w przeliczeniu na trimetoprim 5 mg/kg m.c. podzielone w 3 dawkach na dobę	w przeliczeniu na trimetoprim 2 mg/kg m.c. co 12 godz.	1,5 mg/kg m.c. co 24 h dla trimetoprymu	1,5 mg/kg m.c. co 24 h dla trimetoprymu
16	levofloksacyna	500 mg i.v. /p.o. co 12 h	500 mg i.v. /p.o. co 12 h	250 mg i.v. p.o. co 12 h	NA	500 mg i.v. /p.o. co 12 h	250 mg i.v. p.o. co 12 h	125 mg i.v. p.o. co 12 h	125 mg i.v. p.o. co 12 h	125 mg i.v. p.o. co 24 h	125 mg i.v. p.o. co 24 h
17	ciprofloksacyna	400 mg co 8-12 h i.v. lub 500-750 mg p.o. co 12 h	400 mg co 8-12 h i.v. lub 500-750 mg p.o. co 12 h	400 mg co 8-12 h i.v. lub 500-750 mg p.o. co 12 h	NA	400 mg co 8-12 h i.v. lub 500-750 mg p.o. co 12 h	400 mg i.v. co 12 h lub 500 mg co 12 h p.o.	400 mg i.v. co 12 h lub 500 mg co 12 h p.o.	200 mg i.v. co 12 h lub 250 mg co 12 h	100-200mg co 24 h i.v. lub 125 mg p.o. co 12 h	100-200mg co 24 h i.v. lub 125 mg p.o. co 12 h

8.7. Czas trwania terapii zakażeń CPE [9,35]

- brak aktualnie jednoznacznych rekomendacji, co do długości terapii zakażeń CP E
- wydaje się, że powinna ona trwać podobnie jak w zakażeniach wywołanych przez szczepy wrażliwe
- istotne jest aby liczyć czas od 1 dnia skutecznej terapii
- tak jak w każdym zakażeniu, należy uwzględnić w długości terapii:
 - status immunologiczny pacjenta
 - możliwość zaopatrzenia źródła infekcji
 - odpowiedź na leczenie
- jeżeli dostępne są formy doustne antybiotyków, na które dany szczep jest wrażliwy, warto rozważyć zastosowanie terapii sekwencyjnej, pod warunkiem:
 - potwierdzonej wrażliwości na dany lek,
 - pacjent jest stabilny hemodynamicznie,
 - źródło infekcji zostało usunięte/zaopatrzone,
 - nie ma wątpliwości, co do odpowiedniego wchłaniania preparatu z przewodu pokarmowego.

Piśmiennictwo:

1. Gao Y., Chen M., Cai M. i wsp. An analysis of risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022; 30: 191-198.
2. Chen X., Zhou M., Yan Q. i wsp. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacterales infection among hospitalized patients with previous colonization. *J Clin Lab Anal.* 2022; 30: e24715.
3. Palacios-Baena Z.R., Giannella M., Manissero D. i wsp. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27: 228-235.
4. Martin A., Fahrback K., Zhao Q. i wsp. Association Between Carbapenem Resistance and Mortality Among Adult, Hospitalized Patients With Serious Infections Due to Enterobacteriaceae: Results of a Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 28; 5: ofy150.
5. Soontaros S., Leelakanok N. Association between carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and death: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2019; 47: 1200-1212.
6. Zhou R., Fang X., Zhang J. i wsp. Impact of carbapenem resistance on mortality in patients infected *with Enterobacteriaceae: a systematic review and meta-analysis.* *BMJ Open.* 2021; 11: e054971.
7. Qian Y., Bi Y., Liu S. i wsp. Predictors of mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis and a systematic review. *Ann Palliat Med.* 2021; 10: 7340-7350.
8. Gutiérrez-Gutiérrez B., Salamanca E., de Cueto M. i wsp. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 726-734.
9. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A. i wsp. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2021; 8; 72: e169-e183.
10. Paul M., Carrara E., Retamar P. i wsp. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28: 521-547.

11. Tiseo G., Brigante G., Giacobbe D.R. i wsp. Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). *Int J Antimicrob Agents*. 2022; 60: 106611.
12. Hughes S., Gilchrist M., Heard K. i wsp. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE): a pragmatic approach to antimicrobial stewardship on behalf of the UKCPA Pharmacy Infection Network (PIN). *JAC Antimicrob Resist*. 2020; 5; 2: dlaa075.
13. Hawkey P.M., Warren R.E., Livermore D.M. i wsp. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73: iii2-iii78.
14. Rodríguez-Baño J., Gutiérrez-Gutiérrez B., Machuca I. i wsp. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31: e00079-17
15. Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.R. i wsp. Management of Infections Caused by Multidrug-resistant Gram-negative Pathogens: Recent Advances and Future Directions. *Arch Med Res*. 2021; 52: 817-827.
16. Durante-Mangoni E., Andini R., Zampino R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25: 943-950.
17. Coppola N., Maraolo A.E., Onorato L. i wsp. Epidemiology, Mechanisms of Resistance and Treatment Algorithm for Infections Due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria: An Expert Panel Opinion. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11: 1263.
18. Suay-García B., Pérez-Gracia M.T. Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2019; 8: 122.
19. Carmeli Y., Armstrong J., Laud P.J. i wsp. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 661-673.
20. Wunderink R.G., Giamarellos-Bourboulis E.J., Rahav G. i wsp. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther*. 2018; 7: 439-455.
21. Bassetti M., Echols R., Matsunaga Y. i wsp. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21: 226-240.
22. Isler B., Aslan A.T., Akova M. i wsp. Treatment strategies for OXA-48-like and NDM producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022; 20: 1389-1400.
23. Karaiskos I., Galani I., Papoutsaki V. i wsp. Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*: implication on future therapeutic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022; 20: 53-69.
24. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2019; 69: S565-S575.
25. Hryniewicz W., Żabicka D, Dzierżanowska-Fangrat K. i wsp. Stanowisko Zespołu Roboczego ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST wersja 5.0; Narodowy Instytut Leków 2021.
26. Timsit J.F., Bassetti M., Cremer O. i wsp. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019; 45: 172-189.
27. Abdul-Aziz M.H., Alffenaar J.C., Bassetti M. i wsp. Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ES-ICM); Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Micro-

- biology and Infectious Diseases (ESCMID); Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 1127-1153.
28. Bloos F, Thomas-Rüddel D., Rüddel H. i wsp. MEDUSA Study Group. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care.* 2014; 18: R42.
 29. Schmid A., Wolfensberger A., Nemeth J. i wsp. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2019; 9: 15290.
 30. Luterbach C.L., Qiu H., Hanafin P.O. i wsp. Antibacterial Resistance Leadership Group. A Systems-Based Analysis of Mono- and Combination Therapy for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 66: e0059122.
 31. Wang L., Tong X., Huang J. i wsp. Triple Versus Double Therapy for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020; 10: 1673.
 32. Karaiskos I., Lagou S., Pontikis K. i wsp. The “Old” and the “New” Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Front Public Health.* 2019; 7: 151.
 33. Maraki S., Mavromanolaki V.E., Moraitis P. i wsp. Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-relebactam in combination with aztreonam against multidrug-resistant, metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40: 1755-1759.
 34. Meini S., Viaggi B., Tascini C. Mono vs. combo regimens with novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations for the treatment of infections due to carbapenemase-producing Enterobacterales: insights from the literature. *Infection.* 2021 Jun;49(3):411-421.
 35. Timsit J.F., Wicky P.H., de Montmollin E. Treatment of Severe Infections Due to Metallo-Betalactamases Enterobacterales in Critically Ill Patients. *Antibiotics (Basel).* 2022; 11: 144.
 36. Falcone M., Daikos G.L., Tiseo G. i wsp. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis.* 2021; 72: 1871-1878.
 37. Soriano A., Carmeli Y., Omrani A.S. i wsp. Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections with Limited Treatment Options: A Systematic Literature Review. *Infect Dis Ther.* 2021; 10: 1989-2034.
 38. Mauri C., Maraolo A.E., Di Bella S. i wsp. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10: 1012.
 39. Pudpong K, Pattharachayakul S, Santimaleeworagun W, Nwabor OF, Laohaprertthisan V, Hortiwakul T, Charernmak B, Chusri S. Association Between Types of Carbapenemase and Clinical Outcomes of Infection Due to Carbapenem Resistance Enterobacterales. *Infect Drug Resist.* 2022; 15: 3025-3037.
 40. Li YY, Wang J, Wang R. i wsp. Double-carbapenem therapy in the treatment of multidrug resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020; 20: 408.
 41. White B.P., Patel S., Tsui J. i wsp. Adding double carbapenem therapy to the armamentarium against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infections. *Infect Dis (Lond).* 2019; 51: 161-167.
 42. Giamarellou H., Karaiskos I. Current and Potential Therapeutic Options for Infections Caused by Difficult-to-Treat and Pandrug Resistant Gram-Negative Bacteria in Critically Ill Patients. *Antibiotics (Basel).* 2022; 11: 1009.
 43. Tumbarello M., Losito A.R., Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2018; 31: 566-577.
-

44. Sheu CC., Chang Y.T., Lin S.Y. i wsp. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options. *Front Microbiol.* 2019; 10: 80.
45. Jean S.S., Harnod D., Hsueh P.R. Global Threat of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 823684.
46. Karakonstantis S., Kritsotakis E.I., Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection.* 2020;48: 835-851.
47. Jean S.S., Gould I.M., Lee W.S. i wsp. International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). New Drugs for Multi-drug-Resistant Gram-Negative Organisms: Time for Stewardship. *Drugs.* 2019; 79: 705-714.
48. Hao M., Yang Y., Guo Y. i wsp. Combination Regimens with Colistin Sulfate versus Colistin Sulfate Monotherapy in the Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Antibiotics (Basel).* 2022; 11: 1440.
49. Samal S., Samir S.B., Patra S.K. i wsp. Polymyxin Monotherapy vs. Combination Therapy for the Treatment of Multidrug-resistant Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Crit Care Med.* 2021; 25: 199-206.
50. Medeiros G.S., Rigatto M.H., Falci D.R. i wsp. Combination therapy with polymyxin B for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2019; 53: 152-157.
51. Tsuji B.T., Pogue J.M., Zavascki A.P. i wsp. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy.* 2019; 39: 10-39.
52. Tumbarello M., Raffaelli F., Giannella M. i wsp. Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2021; 73: 1664-1676.
53. Novelli A., Del Giacomo P., Rossolini G.M. i wsp. Meropenem/vaborbactam: a next generation β -lactam β -lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020; 18: 643-655.
54. Bassetti M., Mularoni A., Giacobbe D.R. i wsp. New Antibiotics for Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022; 43: 280-294.
55. Chaïbi K., Péan de Ponfilly G., Dortet L. i wsp. Empiric Treatment in HAP/VAP: "Don't You Want to Take a Leap of Faith?". *Antibiotics (Basel).* 2022; 11: 359.
56. Xu E., Pérez-Torres D., Fragkou P.C. i wsp. Nosocomial Pneumonia in the Era of Multidrug-Resistance: Updates in Diagnosis and Management. *Microorganisms.* 2021 Mar 5;9(3):534.
57. Leone S., Damiani G., Pezone I. i wsp. New antimicrobial options for the management of complicated intra-abdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38: 819-827.
58. Bader M.S., Loeb M., Leto D. i wsp. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med.* 2020; 132: 234-250.
59. Lombardi G., Tanzarella E.S., Cutuli S.L. i wsp. Treatment of severe infections caused by ESBL or carbapenemases-producing Enterobacteriaceae. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2022; 3: S2173-5727(22)00225-9.
60. Íñigo M., Del Pozo J.L. Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales. *Rev Esp Quimioter.*
61. Haseeb A, Abourehab MAS, Almalki WA, Almontashri AM, Bajawi SA, Aljoaid AM, Alsaahabi BM, Algethamy M, AlQarni A, Iqbal MS, Mutlaq A, Alghamdi S, Elrggal ME, Saleem Z, Radwan RM, Mahrous AJ, Faidah HS. Trimethoprim-Sulfamethoxazole (Bactrim) Dose Optimization in *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia (PCP) Management: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19: 2833.

9. LECZENIE CPE W PEDIATRII

9.1 Epidemiologia

Równolegle do tego, co obserwuje się w populacji dorosłych, postępujący wzrost częstości zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wielooporne, w tym oporne na karbapenemy, widoczny jest także u dzieci. W opublikowanych badaniach odnotowano, że częstość występowania oporności na karbapenemy u dzieci w Stanach Zjednoczonych wzrosła z 0% w 1999 i 2000 roku do 0,47% w 2010 i 2011 roku wśród izolatów *Enterobacterales* [1], z 9,4% w 1999 roku do 20% w 2012 roku wśród izolatów *Pseudomonas aeruginosa* [2] oraz z 0,6% w 1999 roku do 6,1% w 2012 roku wśród izolatów *Acinetobacter baumannii* [3]. Włoskie badanie wśród szpitali uczestniczących w badaniach wieloośrodkowych z zakresu hematologii i onkologii dziecięcej wykazało 2-krotny wzrost wskaźnika kolonizacji *Enterobacterales* opornych na karbapenemy (CPE) i 4-krotny wzrost częstości występowania zakażeń krwi wywołanych przez CRE od 2012 do 2013 roku [4].

W większości przypadków kolonizacja i zakażenie CRE występuje głównie w populacji osób dorosłych. W ramach aktywnego systemu nadzoru obejmującego 7 stanów w USA wykryto łącznie 599 izolatów CRE występujących u 481 pacjentów w latach 2012 i 2013 [5]. Jednakże tylko 3 z tych przypadków (0,6%) było u pacjentów poniżej 18 roku życia. W rzeczywistości, z wyjątkiem niektórych krajów, w których CRE są wysoce endemiczne (np. Indie czy Turcja) i gdzie te mikroorganizmy są często izolowane na oddziałach pediatrycznych, CRE występują głównie w oddziałach intensywnej terapii dla dorosłych (OIT) i oddziałach onkologicznych [6-8]. Coraz częściej jednak opisywane są przypadki ognisk występowania CPE w oddziałach pediatrycznych, w tym neonatologicznych. W niedawno opublikowanym badaniu przedstawiono wyniki dochodzenia epidemiologicznego przeprowadzonego z uwagi na wyhodowanie z badania przesiewowego CPE u noworodka. W okresie między październikiem 2021 a grudniem 2021 uzyskano 46 wyników dodatnich CPE-NDM. Kontynuowane dalej wymazy do kwietnia 2022 wykazały kolejnych 81 pacjentów z CPE, ale wśród nich 78 było z KPC. Co ciekawe 6 pacjentów z początkowo wykrytym CPE-NDM po kilku miesiącach w wynikach przesiewowych mieli wyhodowany KPC. Autorzy podkreślili, że nosicielstwo nie było związane ze wzrostem śmiertelności wśród nosicieli w tym okresie [9].

Porównawcze dane z nadzoru nad izolatami krwiopochodnymi w Europie wykazały inny model oporności na karbapenemy pomiędzy izolatami pochodzącymi od dzieci i od dorosłych. Częstość występowania oporności wśród szczepów *Klebsiella pneumoniae* była wyższa u dorosłych (13,5% w porównaniu z 6,5% u dzieci), podczas gdy u *Pseudomonas aeruginosa* była częstsza u dzieci (30,7% w porównaniu z 23% u dorosłych) [10]. Przegląd literatury dotyczącej bakteriemii u pacjentów onkologicznych również wykazał różnice w częstości występowania CRE w poszczególnych grupach wiekowych [11].

Zakażenia wywołane przez CRE u dzieci, podobnie jak u dorosłych, są przede wszystkim związane z opieką zdrowotną [12]. Niedawny raport z Grecji, która ma najwyższy odsetek oporności w krajach Unii Europejskiej, dotyczący aktywnego nadzoru nad zakażeniami krwi związanymi z linią centralną u dzieci prowadzonego w latach 2016-2017, w tym na oddziałach intensywnej terapii noworodka, pediatrycznych oddziałach intensywnej terapii i oddziałach onkologicznych, opisał imponująco wysoką częstość występowania oporności na karbapenemy: 45% wśród *Klebsiella* spp, 36% wśród *Enterobacter* spp. i 38% wśród *P. aeruginosa* [13]. W badaniu Lake'a i wsp. oceniono rozmieszczenie patogenów i występowanie oporności na antybiotyki wśród zakażeń u dzieci związanych z opieką zdrowotną zgłoszonych do U.S. National Health Care Safety Network [14].

W przypadku patogenów związanych z zakażeniami odcewnikowymi, częstość występowania oporności na karbapenemy wśród *K. pneumoniae* była wyższa na oddziałach onkologicznych (3,3%), natomiast u *P. aeruginosa* była wyższa na oddziale ogólnopediatrycznym (22,2%) [15].

9.2. Śmiertelność

Wykazano, że infekcje CRE w populacji dziecięcej zwiększają ryzyko śmiertelności 6- do 11-krotnie w porównaniu do dzieci z zakażeniami wywołanymi przez szczepy wrażliwe [16, 17]; Z drugiej strony, w wielu badaniach nie udało się udokumentować gorszego rokowania u pacjentów pediatrycznych z zakażeniami CRE [18]. Śmiertelność wśród dzieci z zakażeniami patogenami CRE waha się od 8% do 52% [4, 15, 16, 18-21] w zależności od źródła zakażenia, choroby podstawowej i wieku. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w Argentynie wśród pacjentów z zakażeniem krwi o etiologii CPE wykazano względem grupy kontrolnej (pacjenci z zakażeniem krwi o etiologii nie-CPE) 2-krotnie większą śmiertelność (13 vs 5,5%) [22].

9.3. Czynniki ryzyka kolonizacji i zakażeń CRE

Czynniki ryzyka zakażenia lub kolonizacji przez CRE u dzieci odzwierciedlają te opisane dla dorosłych. W większości przypadków pacjenci cierpią z powodu współistniejących schorzeń lub zostali przyjęci do oddziałów intensywnej terapii [20, 23, 24]. Specyficzne czynniki ryzyka dla kolonizacji lub zakażenia CRE u dzieci obejmują wcześniejszą ekspozycję na antybiotyki (głównie na antybiotyki o szerokim spektrum działania i przez dłuższy czas), stosowanie wentylacji mechanicznej w wywiadzie, pobyt na oddziale intensywnej terapii, wcześniejsze zabiegi chirurgiczne oraz długotrwała hospitalizacja [15, 18, 25 - 28]. Jeśli chodzi o wcześniejszą ekspozycję na środki przeciwdrobnoustrojowe, w niedawnym badaniu porównawczym przeprowadzonym u dzieci, tylko ekspozycja na karbapenemy była istotnie związana z zakażeniami CRE [15, 17, 26-28]. Natomiast związek ze stosowaniem antybiotyków z pozostałych grup był mniej jasny [17, 24, 27].

W jednym z nowszych badań retrospektywnych przeprowadzonym wśród pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem zakażeniem krwi (z ang. blood stream infection, BSI) wykazano, że do najbardziej istotnych statystycznie czynników ryzyka zakażenia CPE należał wcześniejszy pobyt na intensywnej terapii, inwazyjne procedury/operacje, założenie centralnego cewnika żylnego, założenie cewnika moczowego, wentylacja mechaniczna, przeszczep wątroby i leczenie meropenemem. Między 2014 a 2019 r. wykryto 46 przypadków BSI o etiologii CRE, wśród których najczęstszym mechanizmem bakteriemii CRE były: KPC w 74%, OXA w 15% i NDM w 6,5%. Wcześniejszą kolonizację CRE wykazano u 76% gdy u grupy kontrolnej (pacjenci z BSI o etiologii nie-CRE) tylko u 8% [22].

Oddzielnym zagadnieniem są dzieci urodzone przez kobiety skolonizowane szczepami wieloopornymi. Dotychczas potwierdzono zależność kolonizacji noworodka szczepem *Enterobacterales* wytwarzającym betalaktamazy od kolonizacji kobiety ciężarnej [29, 30]. Jednak obecne dane nie potwierdzają ryzyka przeniesienia CRE z matki na noworodka [31, 32]. Dotychczas odnotowano tylko jeden taki przypadek [33]. Wciąż potrzebne są badania odpowiadające na pytanie jakie są czynniki ryzyka kolonizacji CRE noworodków.

9.4. Leczenie zakażeń CPE u dzieci

Większość zaleceń dotyczących leczenia zakażeń CRE u dzieci tworzona jest na podstawie badań przeprowadzonych głównie na populacji dorosłych pacjentów. Dostępność danych dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki antybiotyków u dzieci jest podstawą do rozszerzenia zastosowania proponowanego leczenia dla dorosłych na populację dzieci. Dysponujemy nielicznymi publikacjami dotyczącymi skuteczności tej terapii u dzieci i są to głównie badania obserwacyjne i serie przypadków [12, 16, 18, 19, 21, 34-36].

Dodatkowym utrudnieniem jest często brak rejestracji dla wybranych antybiotyków w populacji pediatrycznej. Leczenie przeciwbakteryjne u dzieci musi być zindywidualizowane w zależności od ciężkości i źródła zakażenia oraz profilu wrażliwości wyizolowanych bakterii. Proponowane dawki antybiotyków w populacji pediatrycznej przedstawiono w Tabeli nr 15.

9.4.1. Terapia skojarzona u dzieci

Chociaż terapie skojarzone mają lepsze wyniki w niektórych grupach dorosłych z zakażeniami CRE, nie zostało to dokładnie ocenione u dzieci. Dodatkowo, niektóre dane z badań u dorosłych sugerują, że leczenie skojarzone może nie być korzystne we wszystkich grupach pacjentów [37]. W szczególności brak wystarczającej wiedzy dotyczącej optymalnej dawki kilku antybiotyków przepisywanych w leczeniu zakażeń CRE u dzieci budzi obawy o optymalne leczenie, jeśli przepisywany jest tylko jeden antybiotyk, dla którego udokumentowane doświadczenie jest ograniczone. Ponadto niewłaściwe leczenie empiryczne było związane z wyższą śmiertelnością wśród pacjentów pediatrycznych z zakażeniami krwi o etiologii CRE [38].

W ciągu ostatnich kilku lat wzrosło zastosowanie leczenia skojarzonego zakażeń CRE u dzieci [21]. We włoskim wieloosrodkowym badaniu, do którego włączono 34 dzieci z zakażeniami CRE i w którym oceniano wpływ leczenia skojarzonego na przeżywalność, nie stwierdzono żadnej różnicy pomiędzy pacjentami otrzymującymi monoterapię a pacjentami leczonymi terapią skojarzoną [18]. Niemniej jednak, heterogenność badanej grupy nie mogła wykluczyć możliwości, że pacjenci z cięższymi zakażeniami mogli odnieść korzyść z terapii skojarzonej. W przeciwieństwie do dorosłych pacjentów, wskaźniki ryzyka śmiertelności nie są szeroko stosowane u dzieci, co czyni to podejście trudniejszym do zastosowania.

Tabela 15. Proponowane dawki antybiotyków stosowanych w zakażeniach CRE, w tym CPE. Na podstawie zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (IDSA), Przewodnika antybiotykoterapii Sanford, Szpitalnej Listy Antybiotyków NPOA, Charakterystyk Produktu Leczniczego

Lek	Dawka	Rejestracja w grupie wiekowej	Uwagi
Meropenem	> 28 dz 40 mg/kg/dawkę (max 2 g), co 8 h	EMA > 3 mż FDA każda grupa wiekowa (< 3 mż tylko gdy ciężkie zakażenie wewnątrzbrzuszne)	U dzieci urodzonych < 32 tc i < 2 tygodnia życia co 12 h, Skuteczność i bezpieczeństwo meropenemu u dzieci poniżej 3. miesiąca życia nie zostały ustalone i nie zidentyfikowano optymalnych dawek. Jednak, na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych można podejrzewać, że 20 mg/kg mc. co 8 godzin może być odpowiednim dawkowaniem
Ertapenem	> 28 dz 15 mg/kg/dawkę co 12 h (max 1 g na dobę) > 13 rz 1 g 1 x na dobę	EMA i FDA > 3 mż Polska > 3 mż	
Gentamycyna	5 – 7,5 mg/kg 1 x na dobę Lub 2,5 mg/kg/dawkę	EMA i FDA wszystkie grupy wiekowe	W przypadku ciężkich zakażeń można rozważyć dawkę 7,5 – 10 mg/kg
Amikacyna	15-20 mg/kg/dawkę co 24 h lub 7,5 mg/kg/dawkę co 12 h	EMA, FDA, Polska wszystkie grupy wiekowe	U noworodków początkowa dawka nasycająca wynosi 10 mg/kg mc., a następnie podaje się 7,5 mg/kg mc. co 12 godzin
Kolistyna	< 40 kg mc 25-50 tyś IU/kg/dawkę co 8 h >40 kg mc 3 mln IU co 8 h lub 4,5 mln IU co 12 h	EMA, FDA, Polska wszystkie grupy wiekowe w przypadku braku innych opcji leczenia	U pacjentów > 40 kg w stanie krytycznym można podać dawkę nasycającą 9 milionów IU. Nie określono, jaki powinien być najwłaściwszy odstęp czasu do podania pierwszej dawki podtrzymującej.
Tigecyklina	8-11 rz dawka nasycająca 2 mg/kg/dawkę a następnie 1,2 mg/kg/dawkę co 12 h (max 50 mg/dawkę) 12- 17 rz dawka nasycająca 100 mg/dawkę a następnie 50 mg/dawkę co 12 h	EMA, FDA, Polska gdy nie ma innych opcji terapeutycznych	Można rozważyć zastosowanie większej dawki u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc, powikłanym ZUM i zakażeniami krwi: dla pacjentów w wieku 8-11 lat, dawka nasycająca 3 mg/kg (maks. 200 mg). a następnie dawka 2 mg/kg/dawkę (maks. 100 mg) co 12 h; dla pacjentów > 12 lat dawka nasycająca 200 mg, a następnie 100 mg/dawkę co 12 h. Brak danych o bezpieczeństwie tygecykliny u dzieci
Fosfomycyna sodowa	>12 rz i 40 kg mc. 6-12 mg/kg/dawkę co 12 h lub 4-8 mg/kg/dawkę co 8h 1. – 11. rz (10-40- kg mc.) 50 - 100 mg/kg/dawkę co 6 h lub 70-130 mg/kg/dawkę co 8 h 1. 12 mż 70 - 100 mg/kg/dawkę co 8 h Noworodki (40 – 44 tc) 70 mg/kg/dawkę co 8 h Wcześnieiki (<40 tc) 50 mg/kg/dawkę co 12 h	EMA i Polska każda grupa wiekowa	Zalecenia dotyczące dawki opierają się na bardzo ograniczonych danych. Brak zaleceń dotyczących dawki u dzieci z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku noworodków wiek wyliczony jako suma wieku ciążowego i pourodzeniowego
Aztreonam	0 -40 mg/kg/dawkę co 8h lub 23- 30 mg/kg/dawkę co 6 h 50 - 70 mg/kg/dawkę co 8 h Maksymalna dawka 8 g/dobę	FDA, EMA wszystkie grupy wiekowe	Najwyższa dawka w ciężkich zakażeniach
Ceftazydim/awibaktam	6 mż – 18 rz 50 mg/kg/dawkę (max 2 g na dawkę) ceftazydimu i 12,5 mg/kg/dawkę (max 0,5 g na dawkę) awibaktamu co 8 h < 6 mż 40 mg/kg/dawkę ceftazydimu i 10 mg/kg/dawkę awibaktamu co 8 h	FDA > 3 mż EMA brak rejestracji < 18 rz Polska brak rejestracji	We wlewie minimum 2 h
Ceftolozan/tazobaktam	20 mg/kg (max 1 g na dawkę) ceftolozanu i 10 mg/kg tazobaktamu (max 0,5 g na dawkę) co 8 h	Brak rejestracji < 18 rz	Wlew minimum godzinny. Zalecenia dotyczące dawki opierają się na bardzo ograniczonych danych.
Meropenem/waborbaktam	40 mg/kg (max 2 g na dawkę) meropenemu i 40 mg/kg (max 2 g na dawkę) waborbaktamu co 8 h	Brak rejestracji < 18 rz	Wlew minimum 3 h. Zalecenia dotyczące dawki opierają się na bardzo ograniczonych danych. Dawkowanie na podstawie trwającego badania https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02687906
imipenem/cilastatyna/relebaktam	15 mg/kg (max, 500 mg/dawkę) imipenemu i 15 mg/ kg (maks., 500 mg/dawkę) cilastatyny i 7,5 mg/kg relebaktamu co 6 h	Brak rejestracji < 18 rz	Dawki z badania klinicznego https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03230916

Piśmiennictwo

1. Logan L., Renschler J., Gandra S. i wsp.: Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children, United States, 1999–2012. *Emerg Infect Dis* 2015
2. Logan L., Gandra S., Mandal S. i wsp.: Prevention Epicenters Program, U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug- and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in children, United States, 1999–2012. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016; 6:352–359
3. Logan L., Gandra S., Trett A. i wsp. *Acinetobacter baumannii* resistance trends in children in the United States, 1999–2012. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8:136–142
4. Caselli D., Cesaro S., Fagioli F. i wsp.: Infectious Diseases Study Group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). Incidence of colonization and bloodstream infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children receiving antineoplastic chemotherapy in Italy. *Infect Dis.* 2016;48:152–155
5. Guh A., Bulens S., Mu Y. i wsp.: Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in 7 US communities, 2012–2013. *JAMA* 2015;314:1479–1487
6. Jajoo M., Manchanda V., Chaurasia S. i wsp.: Alarming rates of antimicrobial resistance and fungal sepsis in outborn neonates in North India. *PLoS One* 2018;13:e0180705.
7. Sekar R., Mythreyee M., Srivani S. i wsp.: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in pediatric bloodstream infections in rural southern India. *Indian Pediatr* 2017;54:1021–1024
8. Alp E., Perçin D., Colakoğlu S. i wsp.: Molecular characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary university hospital in Turkey. *J Hosp Infect* 2013;84:178–180
9. Meirav M., Sigalit R., Sarit B. I wsp.: Two consecutive outbreaks of carbapenemase-producing enterobacteriaceae (CPE) in a pediatric hospital, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 9, Issue Supplement_2, December 2022
10. Bielicki J., Lundin R., Sharland M., ARPEC Project. Antibiotic resistance prevalence in routine bloodstream isolates from children’s hospitals varies substantially from adult surveillance data in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:734–741
11. Mikulska M., Viscoli C., Orasch C. i wsp.: Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014;68:321–331
12. Drew R., Turton J., Hill R. i wsp.: Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a UK paediatric hospital. *J Hosp Infect* 2013;84:300–304
13. Kouni S., Tsoia M., Roilides E. i wsp.: Establishing nationally representative central line-associated bloodstream infection surveillance data for paediatric patients in Greece. *J Hosp Infect* 2019;101:53–59
14. Lake J., Weiner L., Milstone A. i wsp.: Pathogen distribution and antimicrobial resistance among pediatric healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:1–11
15. Alvares P., Arnoni M., da Silva C. i wsp.: Carbapenem-resistant Gram-negative bloodstream infections in critically ill children: outcome and risk factors in a tertiary teaching hospital in South America. *J Hosp Infect* 2019;101:188–189
16. Chiotos K., Tamma P., Flett K. i wsp.: Increased 30-day mortality associated with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy222
17. Logan L., Nguyen D., Scaggs Huang F. i wsp.: A multi-centered case-case-control study of factors associated with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae infections in children and young adults. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:490–495
18. Montagnani C., Prato M., Scolfaro C. i wsp.: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2016.35:862–868

19. Dong F, Zhang Y, Yao K. i wsp.: Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a Chinese children's hospital: predominance of New Delhi metallo- β -lactamase-1. *Microb Drug Resist* 2018;24:154–160
20. Maltezou H., Kontopidou F., Katerelos P. i wsp.: Infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:151–154
21. Díaz A., Ortiz D., Trujillo M. i wsp.: Clinical characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in ill and colonized children in Colombia. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:237–241
22. Ruvinsky S., Voto C., Roel M. i wsp.: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bloodstream infections: A case-control study from a pediatric referral hospital in Argentina. *Front Public Health* 2022;10:983174
23. Pannaraj P., Bard J., Cerini C. i wsp.: Pediatric carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in Los Angeles, California, a high-prevalence region in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:11–16
24. Little M., Qin X., Zerr D. i wsp.: Molecular diversity in mechanisms of carbapenem resistance in paediatric *Enterobacteriaceae*. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:52–57
25. Nour I., Eldeglá H., Nasef N. i wsp.: Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2017;97:52–58
26. Sahbudak Bal Z., Bekmezci N., Soyulu M. i wsp.: The prospective evaluation of risk factors and clinical influence of carbapenem resistance in children with gram-negative bacteria infection. *Am J Infect Control* 2018;46:147–153
27. Chiotos K., Tamma P., Flett K. i wsp.: Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:01440-17
28. Thatrimontrichai A., Apisarnthanarak A., Chanvitan P. i wsp.: Risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:140–145
29. Jiménez-Rámila C., López-Cerero L., Aguilar Martín M. i wsp.: Vagino-rectal colonization and maternal-neonatal transmission of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamases or carbapenemases: a cross-sectional study. *J Hosp Infect* 2019;101:167–174
30. Rettedal S., Löhr I., Bernhoff E. i wsp.: Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among pregnant women in Norway: prevalence and maternal-neonatal transmission. *J Perinatol* 2015;35:907–912
31. Shane A., Sánchez P., Stoll B. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017;390:1770–1780
32. Mairi A., Touati A., Ait Bessai S. i wsp.: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* among pregnant women and newborns in Algeria: prevalence, molecular characterization, maternal-neonatal transmission, and risk factors for carriage. *Am J Infect Control* 2019;47:105–108
33. Bonfanti P., Bellù R., Principe L. i wsp.: Mother-to-child transmission of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:228–229
34. Yin D., Zhang L., Wang A. i wsp.: Clinical and molecular epidemiologic characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization among neonates in China. *J Hosp Infect* 2018;100:21–28
35. Nabarro L., Shankar C., Pragasam A. i wsp.: Clinical and bacterial risk factors for mortality in children with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bloodstream infections in India. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:161–166
36. Colombo S., Scolfaro C., Calitri C. i wsp.: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) in the pediatric setting: results from an 18-month survey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35:599–601
37. Paul M., Daikos G., Durante-Mangoni E. i wsp.: Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:391–400
38. Escosa-García L., Ara Montojo F., Alguacil M. i wsp.: Carbapenem-resistant *Enterobacterales* bloodstream infections in Spanish children: mortality and survival analysis, abstr ESPID19-0362. Abstr 37th Annu Meet Eur Soc Paediatr Infect Dis 2019

10. KONTROLA ZAKAŻEŃ CPE W SZPITALU

10.1. Definicje [1-5]

CPE (ang. Carbapenemase Producing Enterobacterales) - pałeczki jelitowe *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy.

Definicja przypadku CPE: wyizolowanie pałeczki jelitowej z materiału klinicznego w badaniu diagnostycznym lub w badaniu przesiewowym, która charakteryzuje się jednym z następujących:

- dodatnim testem np. CarbaNP (Nordmann-Poirel),
- dodatnim fenotypowym testem przesiewowym (metoda dyfuzyjno-krażkowa),
- dodatnim wynikiem w badaniu genetycznym lub immunochromatograficznym w kierunku karbapenemaz,
- stwierdzeniem wytwarzania karbapenemazy w Krajowym Ośrodku Referencyjnym ds. Lekowrażliwości (KORLD).

Definicja przypadku obejmuje zarówno kolonizację, jak i zakażenie objawowe.

Zakażenie objawowe: stwierdzenie szczepu CPE w materiale klinicznym, z równoczesnym występowaniem klinicznych objawów zakażenia spowodowanych przez wyizolowany drobnoustroj.

Nosicielstwo/kolonizacja: stwierdzenie szczepu CPE w materiałach pobranych od pacjenta bez objawów klinicznych zakażenia.

Aktywne badania przesiewowe: badania pacjentów z grup ryzyka po przyjęciu do placówki opieki zdrowotnej obejmujące:

- wymaz z odbytu (z widocznym śladem kału) lub próbka kału
- rany przewlekłe (odleżyny, owrzodzenia żyłne, trudno gojące się rany pooperacyjne)
- mocz od pacjentów przewlekłe cewnikowanych

Sytuacja endemiczna: sytuacja, w której obserwowana jest stała zapadalność na zakażenia CPE w danym obszarze (np. oddział, region).

Ognisko epidemiczne: sytuacja, w której występuje nietypowy lub nieoczekiwany wzrost liczby przypadków zakażeń spowodowanych MDR-GNB wcześniej stwierdzanych w szpitalu lub pojawienie się przypadków zakażenia spowodowanych nowym fenotypem MDR-GNB (z lub bez analizy molekularnej szczepów).

Kryteria rozpoznawania ogniska CPE są uzależnione od retrospektywnej oceny występowania CPE w danym ośrodku

Ognisko w sytuacji sporadycznego występowania CPE:

warunkiem rozpoznania ogniska epidemicznego CPE jest wykrycie powiązanych epidemiologicznie:

- szczepów CPE tego samego gatunku, wytwarzających tę samą karbapenemazę, u co najmniej dwóch pacjentów na danym oddziale w odstępie do 1 miesiąca, z których co najmniej jeden został wykryty podczas badania w trakcie hospitalizacji (> 48 godz. od przyjęcia), a nie przy przyjęciu do szpitala
- uwaga: w wyjątkowych sytuacjach należy uwzględnić możliwość transmisji tej samej karbapenemazy na plazmidach, która może być stwierdzana u różnych gatunków *Enterobacterales*; w tej sytuacji należy również rozpoznać ognisko epidemiczne

Ognisko w sytuacji endemicznego występowania CPE:

- wzrost liczby izolacji CPE w stosunku do dotychczasowej stałej zapadalności (uwzględnia zakażenia i nosicielstwo)

Endemiczne występowanie CPE

- endemiczne, regionalne występowanie CPE: od dłuższego czasu stwierdzane jest występowanie (lokalne transmisje) CPE na stałym poziomie; endemiczność regionalna jest głównie stwierdzana, gdy CPE jest identyfikowane w wielu ośrodkach (głównie w badaniach przesiewowych wykonywanych przy przyjęciu) lub w wielu ośrodkach stwierdzane są ogniska epidemiczne
- endemiczne występowanie w szpitalu/oddziale: identyfikacja CPE odbywa się w oddziale na stałym poziomie od dłuższego czasu, endemiczność należy podejrzewać, jeżeli:
 - ognisko epidemiczne nie może zostać wygaszone po 6 miesięcznych działaniach
 - jeżeli transmisje CPE identyfikowane są na stałym poziomie mimo wdrożenia działań zapobiegających ich transmisji;
 - w sytuacji endemicznego występowania CPE w jednostce konieczna jest interwencja jednostek zewnętrznych (eksperti, regionalny zespół ds. ograniczania CPE), wspierających działania jednostki

10.2. Podstawowe metody profilaktyki zakażeń i szpitalna polityka antybiotykowa w celu zminimalizowania ryzyka rozprzestrzenienia się CPE w zakładzie opieki zdrowotnej (ZOZ) [1-18]

Podstawowe metody profilaktyki zakażeń i szpitalna polityka antybiotykowa powinny być wdrożone we wszystkich ZOZ bez względu na występowanie CPE.

Racjonalna antybiotykoterapia:

- zakłady opieki zdrowotnej powinny mieć formalnie zdefiniowaną politykę antybiotykową w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych
- w zakładach opieki zdrowotnej powinny obowiązywać zalecenia dotyczące leczenia i profilaktyki dostosowane do danej placówki, oparte na krajowych wytycznych i lokalnej wrażliwości drobnoustrojów
- polityka antybiotykowa powinna być częścią multimodalnego, zintegrowanego programu wraz z profilaktyką zakażeń

Dekontaminacja środowiska i sprzętu:

- odpowiedzialność za dekontaminację środowiska i ponowne użycie sprzętu musi być zdefiniowane i opisane w wewnętrznych procedurach szpitala
- szpitale powinny dokonywać przeglądu procesów sprzątnięcia i ponownego użycia sprzętu, postępować zgodnie z instrukcjami producentów i rozważyć badania przesiewowe (lub audyty) w celu zapewnienia jakości procesów
- placówki medyczne powinny wdrożyć zasady i procedury dotyczące ponownego przetwarzania wszystkich endoskopów i bronchoskopów. Szczególną uwagę należy zwrócić na duodenoskopy do zabiegów cholangiopankreatografii wstecznej, które zostały powiązane z epidemiami CPE na całym świecie (patrz niżej)

Postępowanie z wydaliniami, kałem:

- szpital powinien zapewnić możliwość wydzielenia toalet do użytku przez pacjentów zakażonych lub skolonizowanych MDRO
- w przypadku niedostatecznej infrastruktury w zakresie pomieszczeń sanitarnych należy wdrożyć działania alternatywne typu zakup przenośnych toalet, zwiększyć częstość czyszczenia dostępnych toalet

Wytyczne i procedury:

- procedury i wytyczne profilaktyki zakażeń szpitalnych powinny być opracowane na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (EBM)
- procedury muszą być okresowo aktualizowane i oceniane pod kątem realizacji

Higiena rąk i polityka ubraniowa:

- należy wdrożyć program higieny rąk wg rekomendacji WHO
- należy wdrożyć zasadę „nic poniżej łokci”
- należy stosować dodatkową odzież ochronną podczas wykonywania procedur w obszarach ciała z dużym obciążeniem mikrobiologicznym, takich jak: zmiana opatrunku na zakażonej ranie, zmiana pampersa
- na oddziałach podwyższonego ryzyka zakażeń należy rozważyć wdrożenie odzieży jednoczęściowej
- podczas rutynowej pracy przy pacjencie należy ograniczyć używanie i noszenie przedmiotów podręcznych np. telefonów, pieczętek
- w programie higieny rąk należy uwzględnić edukację pacjentów i odwiedzających

Infrastruktura i możliwości izolacji pacjentów:

- kierownicy zakładów opieki zdrowotnej we współpracy z organami koordynującymi dostępność opieki zdrowotnej w regionie powinni zapewnić, możliwość utrzymania obłożenia oddziałów, która nie przekracza ich pojemności zgodnie z projektem
- kierownicy zakładów opieki zdrowotnej powinni zapewnić możliwość przestrzegania zaleceń dotyczących zapobiegania zakażeniom w ramach dostępnej infrastruktury lub dążyć do uzyskania wsparcia we właściwych organach regionalnych (wojewódzkich)
- konieczność izolacji pacjenta na sali wieloosobowej (brak izolatki lub izolatka zajęta) może się wiązać z wyłączeniem pozostałych łóżek na tej sali, co należy zgłaszać w sprawozdawaniu miejsc wolnych w szpitalu do organów nadzorujących jako łóżka zablokowane

Diagnostyka mikrobiologiczna:

- placówki opieki zdrowotnej powinny mieć dostęp do laboratoriów mikrobiologicznych zdolnych do wykrywania CPE zarówno w próbkach klinicznych, jak i przesiewowych
- należy zapewnić terminowe przekazywanie potencjalnie istotnych wyników przez laboratorium mikrobiologiczne odpowiedniemu personelowi w zakładzie opieki zdrowotnej
- procedury wykonywania badań przesiewowych i diagnostyki zakażeń powinny być częścią wielokierunkowego, zintegrowanego programu wraz z kontrolą zakażeń i polityką antybiotykową

Edukacja:

- personel mający kontakt z pacjentami powinien być objęty ustawiczną edukacją, ze szczególnym uwzględnieniem MDRO

Zatrudnienie:

- przy planowaniu obsady personalnej pracującej na oddziałach należy uwzględnić obciążenie pracą, ewentualną możliwość wydzielenia personelu do pracy z pacjentami zakażonymi/skolonizowanymi MDRO

Nadzór nad zakażeniami szpitalnymi:

- w szpitalu jest prowadzony rutynowy nadzór nad występowaniem zakażeń szpitalnych, prowadzony zgodnie z aktualnie obowiązującymi przepisami prawa i krajowymi rekomendacjami
- w szpitalu obowiązują procedury przerywania dróg transmisji zakażeń poprzez standardowe środki ostrożności i izolację pacjentów

10.3. Badania endoskopowe [22-29]

W ostatnich latach opublikowano wiele przypadków epidemii CPE związanych z zanieczyszczonymi endoskopami. Food and Drug Administration (FDA) w okresie od stycznia 2013 roku do grudnia 2014 roku w Stanach Zjednoczonych zarejestrowała 135 przypadków transmisji CRE związanych z zastosowaniem duodenoskopów.

Epstein i wsp. opisali epidemię CPE NDM u 39 pacjentów związaną z ekspozycją na duodenoskopy. Z duodenoskopów pomimo braku nieprawidłowości w procesie dezynfekcji wyizolowano *E. coli* NDM. Duodenoskopy były oceniane przez producenta i nie stwierdzono uszkodzenia kanałów, które mogłyby doprowadzić do skażenia. Zmieniono reprocesowanie endoskopów z dezynfekcji wysokiego poziomu przy zastosowaniu aldehydu ortoftalowego poprzedzonego procesem mycia z użyciem enzymatycznego detergentu, na sterylizację gazową z zastosowaniem tlenu etylenu i nie stwierdzono kolejnych przypadków transmisji zakażenia.

Naas i wsp. opisali transmisję zakażenia *K. pneumoniae* KPC u 17 pacjentów, u których wykonano badanie endoskopowe. W trakcie dochodzenia epidemiologicznego oceniającego proces mycia i dezynfekcji znaleziono dwie nieprawidłowości, które mogły być potencjalnie przyczyną pozostania drobnoustrojów na endoskopach:

- wstępne mycie było opóźnione z niejasnych przyczyn, co powodowało wysuszenie endoskopów i większą przyczepność drobnoustrojów,
- dezynfekcja kwasem nadoctowym w automatycznej myjce mogła nie mieć wystarczająco długiego cyklu suszenia.

W związku z powyższym opracowano nowe wytyczne dotyczące mycia/dezynfekcji endoskopów, uwzględniając dłuższy czas suszenia oraz zwiększono częstotliwość badań czystości mikrobiologicznej endoskopów, które są wykonywane co miesiąc.

Opisane epidemie związane z transmisją CPE spowodowały publikację przez Food and Drug Administration (FDA), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) oraz American Society for Microbiology (ASM) nowego ustandaryzowanego protokołu pobierania i analizy próbek z duodenoskopów. Wytyczne te zalecają pobieranie próbek do badań mikrobiologicznych z dwóch/trzech określonych miejsc duodenoskopu.

Pobieranie próbek mikrobiologicznych z kanałów duodenoskopu i dystalnego końca duodenoskopu jest standardową praktyką w niektórych krajach poza Stanami Zjednoczonymi w celu monitorowania adekwatności dekontaminacji endoskopów i identyfikacji endoskopów z zanieczyszczeniem pomimo dekontaminacji. Aktualne amerykańskie wytyczne dotyczące dekontaminacji endoskopów i kontroli zakażeń nie zalecają pobierania próbek do badań mikrobiologicznych w ramach standardowego nadzoru epidemiologicznego; jednak niektóre placówki medyczne w Stanach Zjednoczonych wdrożyły rutynowe lub okresowe kontrolne pobieranie próbek, aby wcześniej zidentyfikować potencjalne zagrożenie.

Protokół pobierania próbek został zatwierdzony przez trzech producentów duodenoskopów po przeprowadzeniu testów laboratoryjnych. Dane sugerują, że protokół może wyodrębnić większość, ale niekoniecznie wszystkie drobnoustroje z urządzenia. Modyfikacja protokołu w jakikolwiek sposób może negatywnie wpłynąć na rzetelność wyniku.

Pobieranie próbek może generować aerozole dlatego należy zakładać odpowiednie środki ochrony osobistej.

Do pobierania próbek z kanałów potrzebnych jest dwóch pracowników: jedna osoba (pobierająca próbki) przestrzega zasad aseptyki i przeprowadza etapy szczotkowania, podczas gdy druga osoba (prowadząca) otwiera opakowania i trzyma

części endoskopu z których nie są pobierane próbki. Należy pobrać co najmniej dwie próbki: z kanału (od portu biopsyjnego do dystalnego końca) metodą płukania / szczotkowania / płukania, a próbkę z zagłębienia elewatora należy pobrać poprzez płukanie i szczotkowanie wgłębienia elewatora. W przypadku duodenoskopów z otwartym (nieuszczelnionym) kanałem elewatora należy pobrać trzecią próbkę z kanału elewatora, przepłukując ten kanał.

Protokół ten jest przeznaczony do kontrolnego pobierania próbek z duodenoskopów. W przypadku epidemii związanej z reprocessowanymi endoskopami protokół pobierania próbek powinien ulec modyfikacji, aby zmaksymalizować jego czułość. W takim przypadku można pobrać próbki z dodatkowych lokalizacji (np. kanał powietrzno-wodny i kanał ssący).

Protokół pobierania próbek:

- założ wodoodporną maskę ochronną, ochronę oczu, fartuch ochronny i rękawiczki. Zdezynfekuj blat odpowiednim środkiem do dezynfekcji powierzchni. Umieść sterylne podkład lub serwetę na blacie. Wyjmij duodenoskop i połóż go na sterylnym podkładzie, uważając, aby uniknąć kontaktu z wnęką elewatora.
- przed pobraniem próbki z duodenoskopu należy przeprowadzić oględziny jego dystalnego końca pod kątem zanieczyszczeń, używając 10-krotnego powiększenia. Jeśli obecne są widoczne zanieczyszczenia, należy kontynuować pobieranie próbek, ale o nieprawidłowym procesie należy powiadomić osobę odpowiedzialną za dekontaminację duodenoskopu. Należy również dokonać przeglądu procedur dekontaminacji dystalnego końca duodenoskopu, w tym dźwigni elewatora i zagłębienia elewatora. Duodenoskop powinien zostać poddany ponownemu reprocessowaniu (czyszczenie, kontrola i dezynfekcja wysokiego stopnia lub sterylizacja) po pobraniu próbki.
- **Metoda pobierania próbek z nasadki dystalnej** (należy pamiętać, że te kroki można pominąć w przypadku duodenoskopów ze zdejmowaną nasadką dystalną). Przetrzyj zewnętrzną część dystalnego końca gazikiem nasączonym alkoholem. Upewnij się, że wnęka podnośnika nie jest narażona na działanie alkoholu podczas wycierania. Wytrzyj wnękę elewatora, uważając, aby nie dotykać dźwigni elewatora i szwów między nasadką dystalną a końcem dystalnym. Pozwól alkoholowi wyschnąć. Wymazówkę należy zwilżyć w sterylnej wodzie. Pobrać wymaz wzdłuż szwu między dystalną nasadką a dystalnym końcem duodenoskopu.
- **Metoda pobierania próbek z wnęki elewatora**
Konstrukcja wnęki elewatora w aktualnych duodenoskopach firmy Fujifilm i Olympus jest taka, że płyn ekstrakcyjny można nanieść na wnękę elewatora i pozostawić w tej wnęcie; natomiast obecnie sprzedawane duodenoskopy firmy PENTAX mają taką konstrukcję, że płyn naniesiony na wnękę elewatora będzie wypływać z tej wnęki. Z tego powodu pojemnik na próbkę należy trzymać bezpośrednio pod dystalnym końcem duodenoskopu.
- **Metoda pobierania próbek z wnęki elewatora dla duodenoskopu ze stałą nasadką:**
 - sterylną pipetę napełnić 1 ml sterylnej wody. Opuścić dźwignię elewatora
 - trzymając dystalny koniec tak, aby był równoległy lub leżał płasko na sterylnej serwetce, nałożyć 1 ml sterylnej wody do wnęki elewatora za pomocą sterylnej pipety
 - użyj tej samej pipety do pobierania płynu w górę i w dół do pipety, powtórz czynność pięć razy. Jedna osoba zasysa płyn do pipety, podczas gdy druga osoba podnosi dźwignię elewatora
 - użyj tej samej pipety, aby usunąć płyn z zagłębienia elewatora i przenieść płyn do pojemnika do pobierania próbek
 - wyjmij sterylną szczoteczkę do czyszczenia elewatora z opakowania i zwilż ją w sterylnej wodzie. Jedna osoba szczotkuje wnękę elewatora, podczas gdy druga osoba podnosi i opuszcza elewator. Należy odciąć całą główkę włosia szczoteczki i umieścić ją w pojemniku na próbki
- **Pobieranie próbek z wnęki elewatora duodenoskopu z otworem w nasadce dystalnej lub zdejmowanej nasadki dystalnej (PENTAX)**
Sterylną pipetę należy napełnić 1 ml sterylnej wody. Opuścić dźwignię elewatora.

Jedna osoba trzyma dystalny koniec tak, aby był równoległy do powierzchni blatu, druga osoba umieszcza otwarty pojemnik do pobierania próbek pod dystalnym końcem duodenoskopu. Wprowadzić 1 ml sterylnej wody do wnęki podnośnika za pomocą sterylnej pipety i pozwolić, aby ta objętość spłynęła grawitacyjnie do pojemnika do pobierania próbek.

Wprowadzić ponownie 1 ml sterylnej wody do wnęki elewatora, przechwytyjąc objętość wychodzącą z wnęki elewatora lub spływającą przez otwór z tyłu wnęki do pojemnika do pobierania próbek.

Podnieść dźwignię elewatora. Powtórzyć poprzednie dwa kroki, wprowadzając dwukrotnie 1 ml sterylnej wody do wnęki elewatora, umożliwiając grawitacyjne spuszczenie płynu z wnęki do pojemnika do pobierania próbek.

Należy zwilżyć sterylną szczoteczkę do pobierania próbek w sterylnej wodzie.

Jedna osoba szczotkuje wnękę elewatora, podczas gdy druga podnosi i opuszcza elewator.

Należy odciąć sterylnymi nożyczkami całą główkę włosia szczoteczki i umieścić ją w pojemniku na próbki.

- **Metoda pobierania próbek z kanału elewatora (tylko dla duodenoskopów z otwartym kanałem elewatora)**

Do strzykawki pobrać 3 ml sterylnej wody. Podłączyć strzykawkę do adaptera rurki myjącej/płuczącej kanału elewatora.

Jedna osoba ustawia duodenoskop tak, aby był prawie pionowy. Druga osoba trzyma uchwyt sterujący duodenoskopu i strzykawkę (podłączoną do adaptera kanału windy).

Pojemnik do pobierania próbek znajduje się na dalszym końcu, aby umożliwić pobranie płynu.

Należy powoli wlać 3 ml sterylnej wody do kanału elewatora i wychwycić płyn na dystalnym końcu.

Następnie należy usunąć strzykawkę z przewodu kanału elewatora, napełnić strzykawkę powietrzem i ponownie podłączyć strzykawkę. Wdmuchać 5 ml powietrza do kanału elewatora w celu usunięcia wody z kanału. Pojemnik do pobierania próbek powinien znajdować się na dalszym końcu, aby umożliwić pobranie płynu.

- **Metoda pobierania próbek z kanału instrumentalnego**

Należy napełnić dwie strzykawki 20 ml sterylnej wody. Osoba pobierająca próbki umieszcza strzykawki na sterylnej serwiecie. Druga osoba podnosi uchwyt kontrolny duodenoskopu tak, że duodenoskop jest prawie pionowy.

Należy przepłukać kanał (poprzez port do biopsji) 20 ml sterylnej wody, która wpłynie do pojemnika do pobierania próbek.

Następnie należy wprowadzić powietrze do kanału. Wszelkie pozostałości płynu powinny być pobrane do pojemnika do pobierania próbek.

Należy wprowadzić sterylną szczoteczkę do portu biopsyjnego trzymając duodenoskop w ustawieniu pionowym. Należy wprowadzić szczoteczkę na około 7 cm. Na dystalnym końcu należy umieścić pojemnik do zbierania płynu, który opuszcza kanał za pomocą szczotkowania, uważając, aby nie dotknąć dystalnego końca. Przy użyciu sterylnych nożyczek należy obciąć całą główkę włosianej części szczoteczki, która wyszła na dystalnym końcu duodenoskopu i umieścić ją w pojemniku do pobierania próbek. Pozostałą część szczoteczki należy wyciągnąć z duodenoskopu przez port biopsyjny.

- **Dodanie roztworu neutralizatora i przygotowanie do transportu**

Należy dodać do próbki 45 ml bulionu neutralizującego DE (Dey-Engley Neutralizing Broth) lub innego odpowiedniego roztworu zobojętniającego. Nie dopuścić do kontaktu duodenoskopu z roztworem neutralizatora w pojemniku na próbki. Przypadkowe zanurzenie jakiegokolwiek części dystalnego końca duodenoskopu w roztworze neutralizatora wymaga pełnego przygotowania (czyszczenia, kontroli i dezynfekcji wysokiego stopnia lub sterylizacji) duodenoskopu po zakończeniu protokołu pobierania próbek.

Roztwór neutralizatora dodaje się w celu ułatwienia wzrostu drobnoustrojów, które zostały potencjalnie uszkodzone w procesie dekontaminacji.

Próbkę należy umieścić na lodzie lub w opakowaniu z lodem lub w lodówce ($2 - 8^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) przed transportem do laboratorium.

Objętość płynu w pojemniku na próbki powinna wynosić około 90 ml (45 ml bulionu DE + 40 ml płynu z próbki kanału in-

strumentu + 2 ml próbka wnęki elewatora + 3 ml próbka kanału elewatora, jeśli dotyczy). Pewna utrata objętości podczas pobierania próbek (~1 ml) jest normalna i oczekiwana.

Pozostałości trifosforanu adenozy (ATP) na wyrobach medycznych wielokrotnego użytku po procesie dezynfekcji zostały wykorzystane jako wskaźnik nieodpowiedniego procesu dekontaminacji. Wykrywanie ATP po dezynfekcji wyrobu medycznego może oznaczać pozostałości wydzielin pacjenta (ludzkie komórki mają wysoki poziom ATP), jak również pozostałości bakterii (bakterie mają niski poziom ATP). Testy ATP nie pozwalają na rozróżnienie drobnoustrojów. Z tych powodów szybkie testy ATP, chociaż przydatne jako marker procesu czyszczenia, nie są wystarczająco czułe, aby można je było stosować jako marker adekwatności procesu dezynfekcji wysokiego stopnia.

10.4. Wskazania do pobierania badań przesiewowych i wzmocnienie nadzoru nad przestrzeganiem procedury [2, 30-39]

- zaleca się wykonywane aktywnych badań przesiewowych w kierunku CPE, aby zminimalizować transmisję od pacjentów z dodatnim wynikiem
- zakres badań przesiewowych powinien być uzależniony od rozpowszechnienia lokalnego i regionalnego CPE, uwzględniający określone populacje pacjentów i czynniki ryzyka
- wykonywanie badań przesiewowych musi być realizowane wraz z interwencjami w zakresie profilaktyki zakażeń
- podstawowym materiałem do badania przesiewowego jest wymaz z odbytu lub, jeśli nie jest akceptowany lub możliwy do pobrania, próbka kału; wymaz z odbytu to próbka pobrana przez delikatne wprowadzenie wymazówki do odbytnicy 3 do 4 cm poza zwieracz odbytu, delikatne obracanie i wyjęcie; do zwilżenia wymazówki przed włożeniem można użyć soli fizjologicznej; wymaz powinien zawierać widoczny ślad kału
- u pacjentów z cewnikiem w pęcherzu lub z przewlekłą raną wskazane jest również pobranie posiewu moczu lub wymazu z rany, bez względu na objawy zakażenia
- u personelu zakładu opieki zdrowotnej nie jest rekomendowane pobieranie badań przesiewowych
- pojedynczy wymaz z odbytu jest wystarczający do określenia statusu kolonizacji CPE przy przyjęciu, chyba że pacjenci zostali wcześniej zidentyfikowani jako CPE-dodatni
- laboratoria Mikrobiologiczne powinny rozszerzyć techniki hodowlane o możliwość wykrycia podstawowych karbapenemaz (KPC, OXA-48, NDM i VIM) przy użyciu testów molekularnych lub immunochromatograficznych
- w obszarach endemicznych jednoetapowa procedura badań przesiewowych (PCR lub szybkie testy immunochromatograficzne do wykrywania karbapenemaz bezpośrednio w próbce), skraca czas oczekiwania na wynik i może przynieść więcej korzyści w ograniczaniu transmisji

Wskazania do wykonywania badań przesiewowych przy przyjęciu do szpitala:

1. Pacjenci przyjmowani bezpośrednio z innych szpitali (pobyt >24 godz.),
2. pacjenci przyjmowani bezpośrednio z zakładów opieki długoterminowej – ZOL, DPS,
3. pacjenci przenoszeni pomiędzy oddziałami szpitala, na których często występują przypadki CPE i są hospitalizowani pacjenci z grupy ryzyka wystąpienia zakażenia/kolonizacji CPE,
4. hospitalizacja w ostatnim roku w innym szpitalu (>24 godz.),
5. pacjenci poddawani w ostatnim roku procedurom ambulatoryjnym z zakresu hemodializ lub chemioterapii onkologicznej,
6. pacjenci hospitalizowani poza granicami kraju,

7. pacjenci przebywający poza granicami kraju o znanym występowaniu endemicznym CPE,
8. pacjenci wcześniej skolonizowani CPE.

W przypadku oddziałów niskiego ryzyka tj. z pobytami krótkoterminowymi, pediatrycznych, bez pacjentów obłożnie chorych, gdzie w materiałach klinicznych nie stwierdzano CPE, decyzją Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych można odstąpić od pobierania badań przesiewowych przy przyjęciu.

Badania okresowe – 1 raz w tygodniu lub miesiącu – uzależnione od sytuacji epidemiologicznej w szpitalu lub na oddziale o wysokiej presji kolonizacji (poza sytuacjami ognisk epidemicznych) – wykonywane na podstawie decyzji Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych.

Badania przesiewowe w trakcie hospitalizacji:

1. Badania pacjentów z kontaktu są przeprowadzone po 48-72 godz. i następnie raz w tygodniu w trakcie bieżącej hospitalizacji (minimum 3 badania, o ile pacjent jest jeszcze hospitalizowany). Za pacjentów z kontaktu uznaje się:
 - pacjentów hospitalizowanych/przebywających na tej samej sali i korzystających z tej samej toalety na oddziałach o niskim ryzyku transmisji,
 - pacjentów hospitalizowanych/przebywających na tym samym oddziale, będących pod opieką tego samego personelu – na oddziałach o wysokim ryzyku transmisji.
2. Badania po stwierdzeniu przypadku zakażenia w trakcie hospitalizacji u wszystkich pacjentów z oddziału hospitalizowanych >48 godz. (w przypadku braku kolejnych przypadków postępowanie jak w pkt 1, a jeśli stwierdzone kolonizacje-postępowanie jak w pkt. 3).
3. Badania w trakcie ogniska epidemicznego – u wszystkich hospitalizowanych >48 godz. i wypisywanych, jeśli od poprzedniego badania upłynęło 48 godz., do czasu uzyskania wyników ujemnych przez cztery kolejne tygodnie.

Liczba wykonywanych badań przesiewowych u jednego pacjenta:

- badania przy przyjęciu – 1 badanie
- badania u pacjentów z kontaktu (w tym pacjenci hospitalizowani w trakcie ognisk epidemicznych przyjmowani ponownie do szpitala, jeśli nie mieli wykonanych 3 posiewów) – min. 3 badania
- badania u pacjentów wcześniej skolonizowanych – min. 3 badania w odstępie >48 godz. i w trakcie antybiotykoterapii, każdorazowo przy ponownym przyjęciu do szpitala

Czas trwania nosicielstwa CPE jest nieznan. W badaniach prowadzonych przez Zimmermana i wsp. średni czas nosicielstwa wyniósł 387 dni po wypisie ze szpitala, a u 39% pacjentów stwierdzono nadal pozytywny wynik po upływie 12 miesięcy.

W badaniach Lubberta i współautorów oceniano czas kolonizacji opornych na karbapenemy *K. pneumoniae* po wystąpieniu ogniska epidemicznego i po wypisie pacjentów ze szpitala. Miesiąc po wypisie ze szpitala 26 z 84 pacjentów (31%) miało negatywne wyniki badań nosicielstwa w kierunku opornych na karbapenemy *K. pneumoniae*, 45% pacjentów pozostało skolonizowanych po sześciu miesiącach, a jeden pacjent pozostawał skolonizowany przez prawie 40 miesięcy po wypisie ze szpitala.

Istnieją ograniczone dane określające czas ekspozycji potrzebny do transmisji CPE w przypadku bliskiego kontaktu w warunkach szpitalnych. Raport ECDC *Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer* (2011) wspomina o 48 godzinach spędzonych w szpitalu. W badaniach Schwartz-Neiderman stwierdzono, że ekspozycja ≥ 3 dni stanowi czynnik ryzyka nosicielstwa CPE.

10.5. Postępowanie w przypadku stwierdzenia zakażenia/kolonizacji CPE [40-47]

Izolacja pacjentów

Pacjenci z CPE, w celu zmniejszenia ryzyka transmisji krzyżowej, powinni być umieszczeni w jednoosobowej sali z łazienką, z zastosowaniem izolacji kontaktowej.

W przypadku braku jednoosobowych sal Zespół ds. Kontroli Zakażeń Szpitalnych po ocenie ryzyka może podjąć decyzję o kohortowaniu pacjentów z CPE z tą samą karbapenemazą i tym samym szczepem. W takiej sytuacji zalecane jest dedykowanie personelu medycznego do opieki nad tą grupą pacjentów. Kohortacja stanowi alternatywę do izolacji, ponieważ kohortowanie nosicieli różnych MDR-GNB może powodować krzyżowe przenoszenie elementów oporności i niekorzystnie wpływać na oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe w placówce.

Pacjenci z różnymi mechanizmami oporności nie powinni być kohortowani razem.

Decyzja o umieszczeniu pacjenta w jednoosobowej sali czy kohortowaniu powinna opierać się na zindywidualizowanej ocenie ryzyka. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę, obejmują:

- profil oporności CPE (np. bardziej odporne fenotypy mają pierwszeństwo w izolacji)
- kolonizacja/zakażenie innymi MDRO (np. MRSA, VRE, *C.difficile*) lub zakażenie wysoce zakaźne
- czynniki ze strony pacjenta, które stanowią wyższe ryzyko transmisji (np. sączące się rany, biegunka, nietrzymanie moczu, urządzenia inwazyjne lub problemy behawioralne)
- profil oddziały – pacjenci z obniżoną odpornością, oddziały oparzeniowe, intensywnej opieki, neurologiczne

W przypadku pacjentów z CPE efektywne kohortowanie oznacza, że:

- kohortowani pacjenci mają wydzielone pomieszczenia sanitarne
- toaleta musi być myta/dezynfekowana przynajmniej 4 razy na dzień i w przypadku wizualnego zabrudzenia
- powinien być zachowany odpowiedni odstęp pomiędzy łózkami (gdy ustawione są do boków, wymagana jest minimalna odległość 1 m od krawędzi łóżka)
- zwiększone wsparcie zespołu kontroli zakażeń szpitalnych dla personelu pracującego w obszarze kohortacji, w tym edukacja i monitorowanie przestrzegania środków ostrożności
- jeśli obszar kohorty jest częścią oddziału (a nie całością), należy rozważyć badania przesiewowe w kierunku nosicielstwa CPE u pacjentów w innych częściach tego samego oddziału w celu wykluczenia transmisji

Jeśli nie ma możliwości izolacji lub kohortowania pacjentów z CPE, po ocenie ryzyka, należy podjąć decyzję o tym jacy pacjenci mogą dzielić salę z pacjentem z CPE. W takim przypadku zalecane jest umieszczenie pacjenta z CPE w sali dzielonej z jak najmniejszą liczbą innych pacjentów, jeśli jest to możliwe z dedykowaniem przenośnej toalety lub basenu dla pacjenta

z CPE. Zaleca się aby pozostali pacjenci spełniali poniższe kryteria:

- krótki pobyt w szpitalu
- pacjent jest samodzielny i zdolny do przestrzegania zaleceń izolacji stanowiskowej
- brak urządzeń inwazyjnych, otwartych ran, drenów, biegunki, nietrzymania kału lub moczu

Środki ochrony indywidualnej:

1. Rękawice należy założyć przed kontaktem z pacjentem lub powierzchnią w bliskiej odległości od pacjenta (np. sprzęt medyczny, poręcz łóżek). Rękawice należy zakładać przy wejściu do pomieszczenia izolacji pacjenta i zdejmować przed opuszczeniem sali.
2. Fartuchy należy zakładać przed bezpośrednim kontaktem z pacjentem lub potencjalnie skażoną powierzchnią w bezpośrednim otoczeniu pacjenta. Zalecane jest zakładanie fartucha przy wejściu do pomieszczenia izolacji. Przed opuszczeniem pomieszczenia izolacji należy fartuch zdjąć i zdezynfekować ręce.
3. Fartuch należy zdejmować w sposób zapobiegający skażeniu odzieży i rąk.
4. W przypadku relatywnie zdrowych i samodzielnych pacjentów ZOL rękawice i fartuch ochronny są zakładane podczas kontaktu z wydzielinami, odleżynami, ranami z obfitą wydzieliną, kałem, stomią.

Transport pacjenta:

1. Należy ograniczyć transport pacjenta do sytuacji uzasadnionych medycznie.
2. W przypadku konieczności transportu pacjenta należy osłonić zakażone lub skolonizowane obszary ciała.
3. Przed przetransportowaniem pacjenta należy zdjąć skażone środki ochrony indywidualnej (rękawice, fartuch) i przeprowadzić dezynfekcję rąk.
4. Czyste środki ochrony indywidualnej należy założyć w docelowym miejscu transportu w razie konieczności kontaktu z pacjentem.

Sprzęt medyczny i sprzęt do opieki nad pacjentem

Należy stosować sprzęt jednorazowy lub dedykowany na czas hospitalizacji pacjenta (np. mankiety do pomiaru ciśnienia krwi). Jeżeli sprzęt musi być użyty u innych chorych, konieczne należy poddać go myciu i dezynfekcji.

Środowisko pacjenta:

1. Sale izolacji należy poddawać dekontaminacji co najmniej dwa razy dziennie z naciskiem na często dotykane powierzchnie (ramy łóżka, stoliki przyłóżkowe, powierzchnie w łazience i toalecie pacjenta, klamki) i powierzchnie w bezpośrednim otoczeniu pacjenta.
2. Końcowa dekontaminacja izolatki po wypisie pacjenta powinna odbywać się z użyciem preparatu na bazie aktywnego chloru o stężeniu min. 1000 ppm. Procedura dekontaminacji powinna być opisana i kontrolowana.

Osoby odwiedzające:

1. Należy ograniczyć odwiedziny do 1 osoby u pacjenta równocześnie.
 2. Przed wejściem do sali odwiedzający musi ten fakt zgłosić pielęgniarce.
 3. Wszystkie osoby odwiedzające powinny przestrzegać higieny rąk przed wejściem do pokoju pacjenta i niezwłocznie po jego opuszczeniu. Osoby odwiedzające powinny być edukowane w zakresie znaczenia higieny rąk i właściwej techniki.
 4. Odwiedzający nie muszą zakładać fartuchów ochronnych z wyjątkiem narażenia na płyny ustrojowe.
-

Dodatkowe uwagi:

- w profilaktyce CPE nie zaleca się rutynowo selektywnej dekontaminacji przewodu pokarmowego
- należy wpisać do karty wypisowej, jako rozpoznanie: kolonizacja i/ lub przebyte zakażenie szczepem CPE
- każdy pacjent wypisywany ze szpitala z rozpoznaniem kolonizacja/ przebyte zakażenie szczepem CPE powinien zostać poinformowany o prawidłowym postępowaniu w formie ulotki

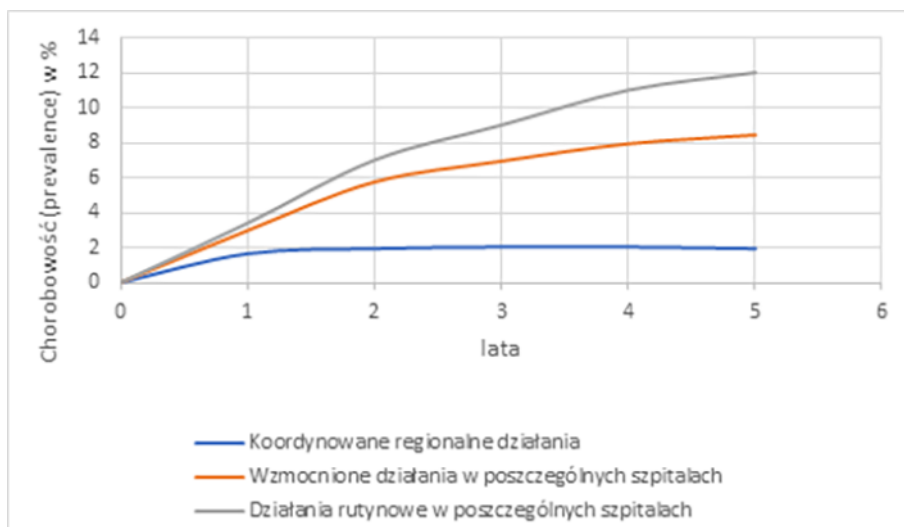
10.6. Postępowanie w przypadku stwierdzenia ogniska epidemicznego CPE [40-47]**Etapy działania w ognisku epidemicznym:**

1. Izolacja chorych.
2. Wydzielenie obszaru/odcinka oddziału do izolacji pacjentów.
3. Wydzielenie personelu do opieki nad pacjentami w wydzielonej strefie.
4. Wykonywanie badań przesiewowych jeden raz w tygodniu.
5. Wydzielenie jednorazowych naczyń dla pacjentów.
6. Jeśli kaczki, podsuwacze, miski od pacjentów z CPE są myte i dezynfekowane we wspólnym brudowniku oddziału należy zastąpić je jednorazowymi.
7. Weryfikacja przestrzegania procedur na oddziale (w szczególności toalety pacjentów, higiena rąk).
8. Weryfikacja środowiska oddziału pod kątem ewentualnego rezerwuaru CPE, ze szczególnym uwzględnieniem ujęć wodnych (zlewy, prysznice).
9. Gruntowna dekontaminacja sal chorych i powierzchni dotykowych oddziału, nadzór nad końcową dekontaminacją izolatek.

10.7. Znaczenie regionalnej współpracy w kontroli rozprzestrzeniania CPE [48-54]

Szpitala w regionie (województwie) stanowią powiązany epidemiologicznie system poprzez wymianę pacjentów i wraz z nimi transfer wielolekoopornych drobnoustrojów. Brak wdrażania skutecznego programu ograniczania rozprzestrzeniania CPE w kilku szpitalach może niekorzystanie wpływać na sytuację w innych jednostkach regionu, mimo, że posiadają efektywny program kontroli zakażeń. Działania szpitali zmierzające do kontroli CPE powinny zostać wzmocnione poprzez działania na szczeblu regionu (województwa). Wykres 1 przedstawia dynamikę rozprzestrzeniania CPE w zależności od rodzaju wdrażanych działań:

- działania rutynowe w poszczególnych szpitalach, tj. wykrywanie CPE jedynie w badaniach diagnostyki zakażeń i izolacja pacjentów z CPE. W takim modelu postępowania w regionie, w okresie 5-letnim ok. 12% hospitalizowanych pacjentów może być nadal nosicielami CPE w badaniach punktowych oceniających chorobowość
- wzmocnione działania w poszczególnych szpitalach, tj. wdrażanie niezależne dodatkowo badań przesiewowych. W takim przypadku w regionie, w okresie 5-letnim ok. 8% hospitalizowanych pacjentów może być nadal nosicielami CPE w badaniach punktowych oceniających chorobowość
- koordynowane działania regionalne oznaczają prowadzenie nadzoru nad szpitalami w regionie, który opiera się na: zbieraniu danych, wymianie informacji, mobilizacji do wdrażania ujednoczonych działań. Dopiero koordynacja działań w regionie pozwala ograniczyć rozprzestrzenianie się CPE



Ryc. 3. Przewidywalne regionalne występowanie (chorobowość) CPE w okresie 5 letnim w zależności od rodzaju wdrażanych działań (Slayton i wsp. MMWR 2015;64:30:826)

Na podstawie analizy rozprzestrzeniania *Enterobacterales* wytwarzających karbapenemazy oraz oceny skuteczności działań podejmowanych w niektórych krajach, głównie Izraelu i USA, należy uznać, że aby skutecznie ograniczyć rozprzestrzenianie CPE należy podjąć szybkie i skoordynowane działania na poziomie województw.

Zakres działań regionalnych

Powołanie przez Państwowego Wojewódzkiego Inspektora Sanitarnego zespołu ds. ograniczenia rozprzestrzeniania CPE

Proponowany skład zespołu:

- przedstawiciele Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej oraz Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej, na terenie której znajdują się kluczowe szpitale dla regionalnej kontroli CPE: do zadań należy zbieranie informacji, przygotowywanie raportów, prowadzenie kontroli szpitali
- przedstawiciel Wydziału Zdrowia Urzędu Wojewódzkiego: do zadań należy nadawanie rangi komunikatom przesyłanym dyrektorom szpitali
- konsultanci wojewódzcy: konsultant wojewódzki ds. pielęgniarstwa epidemiologicznego, konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej; do zadań należy merytoryczne wspieranie działań zespołu
- przedstawiciele szpitali o kluczowym znaczeniu dla rozprzestrzeniania CPE w regionie, tj. najbardziej narażonych na transfer pacjentów z CPE; do zadań należy merytoryczne wspieranie prac zespołu oraz tworzenie kanału szybkiej wymiany informacji między zespołem a administracją tych szpitali

Zadania:

- rozpoznanie i monitorowanie aktualnej sytuacji dotyczącej występowania CPE
- ocena ryzyka rozprzestrzenienia CPE w regionie

- podejmowanie interwencji weryfikujących stosowanie zaleceń ograniczania rozprzestrzenienia CPE w szpitalach
- konsultacje i doradztwo dla jednostek służby zdrowia

Ocena przygotowania szpitali do ograniczania rozprzestrzeniania CPE:

- Ocena działań przeprowadzonych w celu ograniczenia rozprzestrzeniania szczepów CPE w szpitalach, w szczególności:
 - a) Wprowadzenie w szpitalu uniwersalnych zasad przerywania transmisji drobnoustrojów: w tym higiena rąk, dekontaminacja przedmiotów podręcznych, polityka ubraniowa
 - b) Podejmowanie działań ukierunkowanych na CPE:
 - przygotowanie przez szpital planu działań ograniczania rozprzestrzeniania CPE
 - prowadzenie badań przesiewowych w kierunku CPE: liczba pacjentów, u których wykonano badania przesiewowe vs. liczba pacjentów, u których te badania powinny być wykonane
 - przygotowanie działań i/lub ich realizacja w przypadku wystąpienia ogniska epidemicznego CPE
- Identyfikacja przeszkód we wdrażaniu zaleceń ograniczania CPE w szpitalach , w szczególności ocena możliwości izolacji pacjentów z CPE

Ocena ryzyka rozprzestrzenia CPE w regionie:

- ocena ryzyka dotyczy przede wszystkim identyfikacji oddziałów o szczególnym potencjale do rozprzestrzeniania CPE oraz ich przygotowania do ograniczania transmisji tej grupy drobnoustrojów

Weryfikacja zaplecza diagnostycznego CPE:

- weryfikacja przygotowania laboratoriów mikrobiologicznych do prowadzenia masowych badań przesiewowych
- zapewnienie w regionie możliwości prowadzenia przez szpitale korzystania z laboratorium wyposażonego w możliwości wysokospecjalistycznej diagnostyki karbapenemaz, prowadzenie specjalistycznej oceny wrażliwości na antybiotyki (m.in. badanie synergizmu antybiotyków)

Analiza zebranych danych o występowaniu CPE na poziomie województwa

Cel zbierania danych:

1. Ocena skuteczności regionalnego programu ograniczania rozprzestrzeniania CPE , koordynowanego przez zespół powołany przez Wojewódzkiego Państwowego Inspektora Sanitarnego.
2. Podejmowanie interwencji w szpitalach , w których dochodzi do niekontrolowanego rozprzestrzeniania CPE : interwencja prowadzona jest przez pracowników Państwowej Inspekcji Sanitarnej wspieranej merytorycznie przez regionalny zespół ds. CPE.

Dane zbierane są na podstawie formularzy ZLB-1 tj. formularzy zgłoszenia wyniku badania w kierunku biologicznych czynników chorobotwórczych (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2020 r w sprawie zgłaszania wyników badań w kierunku biologicznych czynników chorobotwórczych). Należy zwrócić uwagę na doprecyzowanie przez laboratoria zawieranych informacji:

- za materiał kliniczny uznawany jest również wymaz z odbytu
- w rubryce I.2: rozpoznany czynnik biologiczny należy wpisać oprócz gatunku drobnoustroju:

- rodzaj karbapenemazy jeżeli zostało wykonane badanie genetyczne
- jeżeli fenotypowo: MBL, KPC, podejrzenie OXA 48
- w rubryce IV.3 Powód wykonania badania należy zaznaczyć:
 - przyjęcie do szpitala: jeżeli badanie stanowi badanie przesiewowe wykonane przy przyjęciu do szpitala, z praktycznego punktu widzenia dotyczy tylko wymazów z odbytu
 - inne badanie przesiewowe: gdy badanie przesiewowe zostało wykonane w trakcie hospitalizacji a nie przy przyjęciu do szpitala, z praktycznego punktu widzenia dotyczy tylko wymazów z odbytu
- formularz wypełniany jest raz , wypełniany tylko przy pierwszej izolacji CPE u danego pacjenta w danym laboratorium

Przedstawianie danych na szczeblu województwa:

- liczba pacjentów z CPE w określonym przedziale czasowym z rozbiciem na rodzaj karbapenemazy
- liczba pacjentów z CPE wg rozpoznania – zakładając, że analizowany jest pierwszy izolat tj. nosicielstwo/zakażenie w tym rodzaj zakażenia; ustalenie odsetka pacjentów z CPE, którzy są identyfikowani po raz pierwszy w badaniach przesiewowych
- liczba pacjentów z nosicielstwem, w tym:
 - a. liczba pacjentów z nosicielstwem stwierdzonym przy przyjęciu
 - b. liczba pacjentów z nosicielstwem stwierdzonym w trakcie hospitalizacji
- liczba pacjentów z zakażeniem

Powyższe dane przedstawiane są dla regionu oraz z rozbiciem na poszczególne szpitale. Aby uznać, że szpitale prowadzą wystarczającą liczbę badań przesiewowych to ponad 85-90% przypadków CPE powinna być identyfikowana po raz pierwszy w wymazach z odbytu, a badaniach diagnostyki zakażeń nie więcej niż 10-15%.

Opracowanie propozycji prowadzenia badań przesiewowych w kierunku karbapenemaz:

- zalecenia dla wszystkich szpitali opracowywane są w zależności od sytuacji epidemiologicznej w regionie
- zalecenia dla poszczególnych szpitali powinny uwzględniać:
 - ocenę częstości identyfikacji CPE w badaniach diagnostycznych
 - specyfikę oddziałów: badania przesiewowe powinny być prowadzone przede wszystkim w oddziałach wysokiego ryzyka transmisji CPE, do których należą te w których hospitalizowani są pacjenci obłożnie chorzy, o znacznym zagęszczeniu chorych, wysokim zużyciu antybiotyków. Do oddziałów wysokiego ryzyka należą przede wszystkim oddziały chorób wewnętrznych

Prowadzenie programu edukacyjnego:

- przygotowanie materiału edukacyjnego dla personelu medycznego i pacjentów
- prowadzenie szkoleń dla personelu szpitali:
 - dla zespołów kontroli zakażeń szpitalnych
 - organizacja i/lub wspieranie edukacji kierowanej dla personelu oddziałów najbardziej narażonych na rozprzestrzenianie CPE (np. ordynatorów, pielęgniarek oddziałowych oddziałów chorób wewnętrznych)

Komunikacja ze szpitalami:

- komunikacja z dyrektorami szpitali, dotyczy przede wszystkim:
 - nadania szczególnej rangi problemowi CPE

- określenia zadań dyrektora we wspieraniu szpitalnego programu kontroli CPE
- przesyłania informacji zwrotnej o występowaniu CPE i działaniach kontrolnych
- komunikacja z zespołami ds. kontroli zakażeń szpitalnych:
 - dotyczy stałego przepływu informacji o sytuacji epidemiologicznej w regionie
 - reakcji na występowanie ognisk epidemicznych

Prowadzenie konsultacji:

- prowadzenie bieżącej konsultacji ośrodków, w których zidentyfikowano szczep CPE
- prowadzenie konsultacji dla lekarzy rodzinnych mających pod opieką pacjentów - nosicieli CPE
- prowadzenie konsultacji pacjentów skolonizowanych CPE

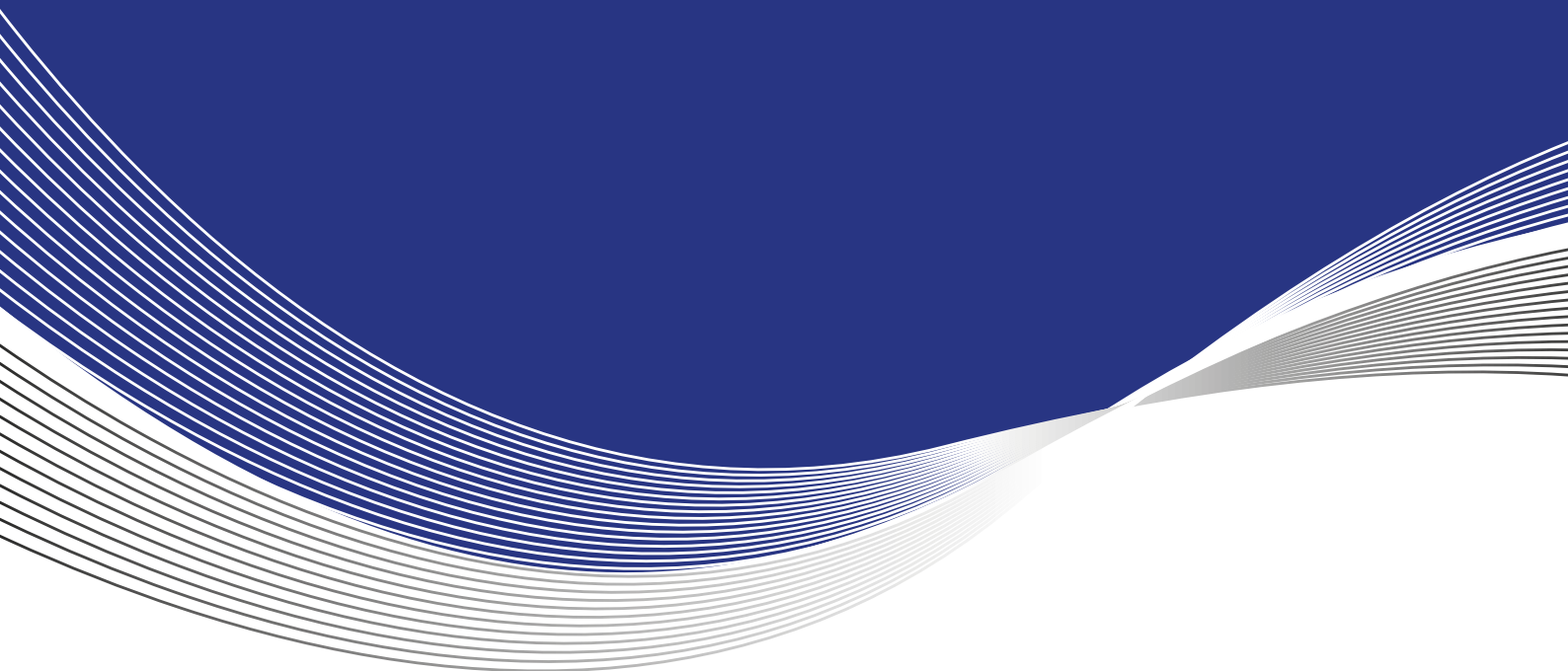
Piśmiennictwo

1. Tacconelli E., Cataldo M.A., Dancer S.J. i wsp.: ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 1): 1–55.
2. Magiorakos A.P., Burns K., Rodríguez Baño J. i wsp.: Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control, *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2017;6: 113.
3. NPOA, KORLD, WSSE w Warszawie: Zalecenia dotyczące ograniczenia rozprzestrzeniania się pałeczek jelitowych Enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy typu NDM, KPC, OXA-48. www.wsse.waw.pl, www.antybiotyki.edu.pl 29.04.2016 r. (z późniejszymi aktualizacjami).
4. Izdebski R., Biedrzycka M., Urbanowicz P. i wsp.: Multiple secondary outbreaks of NDM-producing *Enterobacter hormaechei* in the context of endemic NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2022;77: 1561-1569.
5. Control of Transmission of Carbapenemase Producing Enterobacterales (CPE) in the Acute Hospital Setting, National Guidance Document, Version 3.0 September 2021, Irland.
6. Storr J., Twyman A., Zingg W. i wsp.: Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. *Antimicrob Res Infect Contr* 2017; 6: 6.
7. NHS England: National infection prevention and control manual (NIPCM) for England. Published: 1 September 2022, Version: 2.3. Dostępne na stronie: <https://www.england.nhs.uk/national-infection-prevention-and-control-manual-nipcm-for-england/>
8. WHO. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019. Dostępne na stronie: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329404/9789241515481-eng.pdf>
9. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Dostępne na stronie: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>.
10. Dyar O.J., Beović B. Pulcini C. i wsp.: ESCMID generic competencies in antimicrobial prescribing and stewardship: towards a European consensus. *Clin Microbiol Infect* 2019;25: 13.
11. Barlam T.F., Cosgrove S.E., Abbo L.M. i wsp.: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *CID* 2016; 62: 51–77. Dostępne na stronie: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>.

12. Hryniewicz W., Ozorowski T.: Szpitalna polityka antybiotykowa. NPOA 2011, dostępne na stronie: <https://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Szp-polit-antyb-MZ.pdf>.
13. Hryniewicz W., Ozorowski T., Żukowska A. i wsp.: Szpitalna lista antybiotyków 2020 – propozycja kierowana do szpitali. NPOA 2020, dostępne na stronie: <https://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/04/Szpitalna-lista-antybiotyk-k%3%b3w-2020.pdf>.
14. Żukowska A., Hryniewicz W., Ozorowski T. i wsp.: Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. NPOA 2020, dostępne na stronie: https://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/03/rekomendacje-diagnostyki-terapii_2021.03.02.pdf.
15. Pawlik K., Mączyńska A., Fleisher M., Hryniewicz W.: Kontrola środowiska szpitalnego w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez wieloantybiotkooporne patogeny alarmowe. NPOA 2020, dostępne na stronie: https://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2020/09/%c5%9brodowisko_2020.09.02.pdf.
16. Sehulster L., Chinn R.Y.; CDC, HICPAC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Updated: July 2019. Dostępne na stronie: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/environmental-guidelines-P.pdf>.
17. Rutala W.A., Weber D.J., and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities (2008). Update: May 2019. Dostępne na stronie: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/disinfection-guidelines-H.pdf>.
18. NHS England: National infection prevention and control manual (NIPCM) for England. Published: 1 September 2022, Version: 2.3. Dostępne na stronie: <https://www.england.nhs.uk/national-infection-prevention-and-control-manual-nipcm-for-england/>.
19. Lynch B.L., Schaffer K.: Can guidelines for the control of multi-drug-resistant Gram-negative organisms be put into practice? A national survey of guideline compliance and comparison of available guidelines. *J Hosp Infect* 2019; 102: 1-7.
20. Zingg W., Holmes A., Dettenkofer M. i wsp.: Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis.* 2014;15: 212–24.
21. „Wytyczne WHO dotyczące higieny rąk w opiece zdrowotnej – podsumowanie”. World Health Organization 2009. Dostępne na stronie: <https://www.cmj.org.pl/clean-care/higiena-rak-wytyczne-who-draft.pdf>.
22. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L. and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Last update: May 2022 <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>.
23. US Food and Drug Administration. Design of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) duodenoscopes may impede effective cleaning: FDA Safety Communication. 2015.
24. Epstein L., Hunter J., Arwady A. i wsp.: NewDelhi Metallo-β-Lactamase–Producing Carbapenem-Resistant Escherichia coli Associated With Exposure to Duodenoscopes. *JAMA* 2014;312: 1447-1455.
25. Naas T., Cuzon G., Babics A. i wsp.: Endoscopy-associated transmission of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae producing KPC-2 b-lactamase. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65: 1305-1306.
26. Food and Drug Administration, Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Microbiology: Duodenoscope Surveillance Sampling and Culturing Protocols 2018. Dostępne na <https://www.fda.gov/media/111081/download> przeglądane 10/07/2022
27. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Recommendations for the control of carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE). A guide for acute care health service organisations November 2021. ISBN: 978-1-925948-69-1.

28. CDC Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006.
29. Food and Drug Administration, Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Microbiology: Duodenoscope Surveillance Sampling and Culturing Protocols 2018. Dostępne na <https://www.fda.gov/media/111081/download>.
30. UK Health Security Agency: Framework of actions to contain carbapenemase-producing Enterobacterales. September 2022. Dostępne na stronie: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1107705/Framework_of_actions_to_contain_CPE.pdf.
31. Zimmerman F., Assous M., Bdolah-Abram T. i wsp.: Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge. *Am J Infect Control*. 2013;41: 190–4.
32. Lubbert C., Lippmann N., Busch T. i wsp.: Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K. pneumoniae* after a large single-center outbreak in Germany. *Am J Infect Control* 2014;42: 376e 380.
33. Schwartz-Neiderman A., Braun T., Fallach N. i wsp.: Risk Factors for Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) Acquisition Among Contacts of Newly Diagnosed CP-CRE Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37: 1219–25.
34. Bańska J., Bielecka E., Bysiek J. i wsp.: Wielokierunkowa strategia zapobiegania rozprzestrzeniania się pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy (CPE) w podmiotach leczniczych m.st. Warszawy. NPOA 2018 http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2019/02/Post%C4%99powanie-CPE_M.st._Warszawa.pdf.
35. NPOA, KORLD, WSSE w Warszawie: Zalecenia dotyczące ograniczenia rozprzestrzeniania się pałeczek jelitowych Enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy typu NDM, KPC, OXA-48. www.wsse.waw.pl, www.antybiotyki.edu.pl 29.04.2016 r. (z późniejszymi aktualizacjami).
36. WHO: Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. WHO 2017.
37. Wilson A.P., Livermore D.M., Otter J.A. i wsp.: Prevention and control of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: recommendations from a Joint Working Party. *Journal Hosp Infect* 2016: 92; 1-44.
38. Banach D.B., Johnston B.L., Al-Zubeidi D. i wsp.: SHEA expert guidance: Outbreak Response and Incident Management: SHEA Guidance and Resources for Healthcare Epidemiologists in United States Acute-Care Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38: 1393-1419.
39. Richter S. S., Marchaim D.: Screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who, When, and How? *VIRULENCE* 2017;4: 417–426.
40. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M. i wsp.: Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control*. 2007; 35: Suppl 2: 165–93.
41. Tacconelli E., Cataldo M.A., Dancer S.J. i wsp.: ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 1): 1–55.
42. Centers for Disease Control. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) – November 2015 Update CRE Toolkit. CDC. Atlanta, USA 2015. <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>.
43. Royal College of Physicians / HSE Quality and Safety. Guidelines for the Prevention and Control of Multi-drug resistant organisms (MDRO) excluding MRSA in the healthcare setting. Dublin. 2014. <http://www.hpsc.ie/a-z/microbiologyantimicrobialresistance/infectioncontrolandhai/guidelines/File,12922,en.pdf>.
44. Magiorakos A., Srinivasan A., Carey R. 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*. 2012;18: 268–81.

-
45. Enfield K., Huq N., Gosseling M. i wsp.: Control of simultaneous outbreaks of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in an intensive care unit using interventions promoted in the Centers for Disease Control and Prevention 2012 carbapenemase-resistant Enterobacteriaceae Toolkit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35: 810–7.
 46. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M. i wsp.: 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control.* 2007;35: Suppl 65-164.
 47. HSE Antimicrobial Resistance and Infection Control. Control of Transmission of Carbapenemase Producing Enterobacterales in the Acute Hospital Setting. Dublin: HSE-AMRIC; September 2021.
 48. Lee B., McGlone S., Song Y. i wsp.: Social network analysis of patient sharing among hospitals in Orange County, California. *Am J Public Health* 2011;101: 707-13.
 49. Bartsch S., Wong K., Mueller L., i wsp.: Modeling Interventions to Reduce the Spread of Multidrug-Resistant Organisms Between Health Care Facilities in a Region. *JAMA Network Open* 2021;4:e2119212.
 50. Slayton R., Toth D., Tanner B., i wsp.: Vital Signs: Estimated Effects of a Coordinated Approach for Action to Reduce Antibiotic-Resistant Infections in Health Care Facilities — United States. *MMWR* 2015;64;30: 826.
 51. CDC: Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), 2012.
 52. Fridkin S.: Advances in Data-Driven Responses to Preventing Spread of Antibiotic Resistance Across Health-Care Setting, *Epidemiologic Reviews* 2019;41: 6-12.
 53. WHO: Implementation manual to prevent and control the spread of carbapenem-resistant organisms at the national and health care facility level 2019.
 54. Friedman N., Carmeli Y., Walton A., i wsp.: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Strategic Roadmap for Infection Control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38: 580-94.
-



ISBN 978-83-949636-7-5