MED. DOŚW. MIKROBIOL., 2012, 64: 35 - 43

Występowanie patogenów alarmowych w środowisku szpitalnym. Część I. Pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzające β-laktamazy ESBL

Occurrence of alert pathogens in hospital environment. Part I. ESBL-producing *Enterobacteriaceae* strains

Paulina Paluchowska[1], Małgorzata Skałkowska[2], Anna Spelak[3], Alicja Budak[1]

[1]Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
[2]Pracownia Mikrobiologii ZDL, Szpital Specjalistyczny im. L. Rydygiera w Krakowie
[3]Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Specjalistyczny im. L. Rydygiera w Krakowie

Przedmiotem pracy była ocena częstości występowania oraz lekowrażliwości pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* wyizolowanych z materiałów klinicznych pobranych od pacjentów hospitalizowanych w różnych oddziałach Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, w okresie do października 2008 do lutego 2010 roku. Badaniem objęto łącznie 96 szczepów *Klebsiella pneumoniae* oraz 38 szczepów *Escherichia coli*, wytwarzających β-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym.

ABSTRACT

Introduction: Gram-negative bacteria belonging to the family *Enterobacteriaceae* cause severe and difficult to treat nosocomial infections. Strains of different species that produce extended-spectrum β-lactamases (ESBL) were classified as alert pathogens. The purpose of this study was to analyze the occurrence and determination of antimicrobial susceptibility patterns of 134 ESBL-producing *Enterobacteriaceae* strains**.**
Methods: 96 (72%) isolates of *Klebsiella pneumoniae* and 38 (28%) isolates of *Escherichia coli*, were cultured from patients of Specialistic Hospital in Krakow, in the period from 2008 to 2010. Bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing were performed by automated system Vitek 2 Compact (bioMerieux, Poland). Condition for inclusion in the study was the production by the strains of β-lactamases with extended substrate spectrum (ESBL), which was confirmed using the automated method (Vitek 2 Compact system) and the disc-diffusion assay (DDST). Taken into consideration the first isolate from the patient.

Results: Bacilli of the species *K. pneumoniae* ESBL(+) were mainly isolated from respiratory tract samples (46%), urine (27%) and blood (12%). The dominant divisions in terms of frequency of isolation of these pathogens were Anesthesiology and Intensive Care (42%), Neurology and Brain Strokes (16%) and Internal Medicine (11%). Drugs with the highest efficiency against *K. pneumoniae* ESBL(+), in our *in vitro* studies, were: imipenem (100%), meropenem (100%), amikacin (90%) and tetracycline (75%). *E. coli* ESBL(+) isolates derived from patients of Anesthesiology and Intensive Care Unit (32%), Internal Medicine Unit (16%) and Division of Hematology (13%). Among all tested strains majority were obtained from respiratory tract samples, urine, swabs from wounds and blood (respectively 24%, 24%, 21% and 18%). Isolates of *E. coli* ESBL(+) demonstrated the greatest susceptibility in case of amikacin (92%) and piperacillin with tazobactam (76%), which suggests the highest activity of that antimicrobials against infections caused by examined strains. None of the analyzed bacilli were resistant to carbapenems.
Conclusions: Our study highlights the importance of characteristics of distribution of ESBL-producing *K. pneumoniae* and *E. coli* strains among hospitalized patient. Good antibiotic policies based on antibiotic resistant patterns can decrease the risk of ESBL infection.

WSTĘP

Pałeczki z gatunków *Klebsiella pneumoniae* oraz *Escherichia coli*, należące do rodziny *Enterobacteriaceae*, obok pałeczek niefermentujących (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*) oraz gronkowców opornych na metycylinę (MRSA), są jednymi z najczęstszych etiologicznych czynników zakażeń szpitalnych (1, 9, 21, 23). W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości izolacji tych mikroorganizmów również z zakażeń pozaszpitalnych.

U pacjentów hospitalizowanych, gatunki *K. pneumoniae* oraz *E. coli*, są przyczyną zakażeń w układzie oddechowym (zapalenia płuc, związane ze sztuczną wentylacją chorego), układzie moczowym, ran chirurgicznych oraz zakażeń krwi. W ostatnich latach, niepokojącym problemem jest obserwowane narastanie oporności, wśród klinicznie istotnych gatunków drobnoustrojów, spowodowane nadużywaniem oraz niewłaściwym stosowaniem antybiotyków (18). Szczepy wytwarzające różne mechanizmy oporności, a tym samym, wykazujące brak wrażliwości na powszechnie stosowane w terapii antybiotyki oraz chemioterapeutyki, są zaliczane do patogenów alarmowych. Aby nie dopuścić do ich rozprzestrzeniania się w placówkach ochrony zdrowia, niezbędne są: stała kontrola zakażeń szpitalnych, monitorowanie sytuacji epidemiologicznej szpitala/oddziałów oraz racjonalne stosowanie antybiotyków (9). Oporność nabyta przez pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, wobec szeroko stosowanych antybiotyków β-laktamowych (głównie cefalosporyn III oraz IV generacji), najczęściej związana jest z wytwarzaniem β-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym (*ang.* extended-spectrum β-lactamases), które stanowią główną przyczynę oporności na tą grupę leków (7, 20).

β-laktamazy ESBL są enzymami hydrolizującymi, z grupy antybiotyków β-laktamowych: penicyliny, cefalosporyny oraz monobaktamy. Aktywne wobec szczepów ESBL(+) pozostają cefamycyny, karbapenemy, jak również połączenia antybiotyków β-laktamowych z inhibito-

rami β-laktamaz: kwasem klawulanowym, sulbaktamem oraz tazobaktamem. Geny kodujące ten mechanizm oporności, zlokalizowane w obrębie plazmidów bakteryjnych, przekazywane są w obrębie tego samego lub różnych gatunków, należących do bakterii Gram-ujemnych, prowadząc do selekcji szczepów wieloopornych (17, 20). Do tej pory opisano ponad 300 wariantów ESBL, należących głównie do rodzin TEM, SHV oraz CTX-M. Większość z nich powstała w wyniku mutacji w genach kodujących β-laktamzy o szerokim spektrum substratowym (TEM-1, TEM-2, SHV-1) (12).

W terapii zakażeń wywołanych przez bakterie ESBL(+), antybiotykami z wyboru są karbapenemy. Nadużywanie tej grupy leków, doprowadziło w konsekwencji do powstania u pałeczek *Enterobacteriaceae* nowych β-laktamaz, hydrolizujących karbapenemy, takich jak metalo-β-laktamazy (MBL) oraz karbapenemazy KPC. Największe obawy budzi pojawianie się szczepów, u których obserwuje się współwystępowanie β-laktamz ESBL, karbapenemaz oraz innych mechanizmów oporności, powodujących brak wrażliwości na fluorochinolony czy aminoglikozydy (1, 5, 17, 24). U pałeczek *Enterobacteriaceae*, oprócz mechanizmu związanego z enzymatyczną hydrolizą antybiotyku β-laktamowego, ważną rolę odgrywają: zmniejszona przepuszczalność osłon komórkowych (obniżona synteza białek porynowych) oraz obecność pomp efluksowych (AcrAB-TolC, główna pompa u *Enterobacteriaceae*), aktywnie usuwających antybiotyk z komórki bakteryjnej (16).

Od 1983 roku, gdy po raz pierwszy w Niemczech opisano β-laktamazy ESBL, wciąż obserwuje się wzrost częstości ich występowania w Europie. W latach 90-tych XX wieku enzymy te, należące głównie do rodzin TEM oraz SHV, identyfikowano najczęściej u szczepów z gatunku *Klebsiella pneumoniae*, izolowanych w środowisku szpitalnym. Obecnie dominującymi β-laktamazami ESBL są enzymy należące do rodziny CTX-M. Ponadto, obserwuje się wzrost częstości ich występowania u szczepów z innych gatunków z rodziny *Enterobacteriaceae*, będących także czynnikami etiologicznymi zarówno zakażeń szpitalnych jak i pozaszpitalnych (1, 3, 5, 13, 15).

Celem pracy była analiza występowania oraz lekowrażliwości pałeczek z gatunków *K. pneumoniae* oraz *E. coli*, wytwarzających β-laktamazy ESBL, izolowanych w środowisku szpitalnym.

MATERIAŁ I METODY

Przedmiotem badań była grupa 134 patogenów alarmowych obejmujących: 96 szczepów *K. pneumoniae* oraz 38 szczepów *E. coli*, wyhodowanych z materiałów klinicznych pobranych od 132 pacjentów, hospitalizowanych w różnych oddziałach Szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera w Krakowie. Warunkiem włączenia do badań, było potwierdzenie wytwarzania przez szczep β-laktamaz ESBL. W grupie chorych, od których pobrano próbki materiału klinicznego, znajdowały się 43 kobiety oraz 91 mężczyzn, w wieku od 19 do 93 lat. Badania przeprowadzono w okresie od października 2008 roku do lutego 2010 roku, uwzględniając pierwszy, izobat uzyskany od pacjenta. W dwóch przypadkach pobrano po dwa izolaty od jednego chorego, ponieważ występowała znaczna różnica w ich wrażliwości na oznaczane antybiotyki.

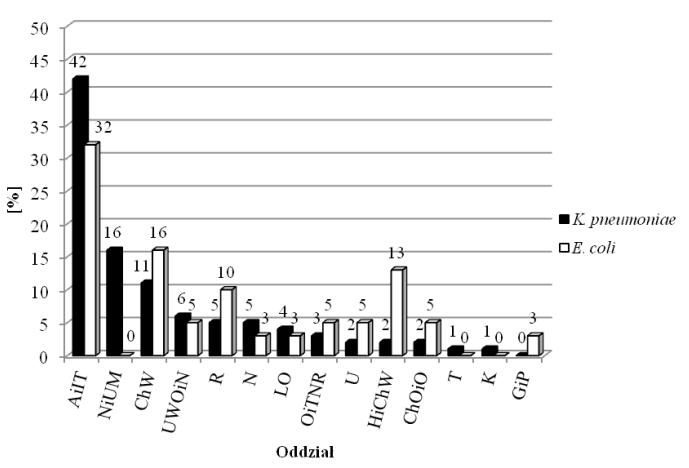
Identyfikację szczepów oraz badanie wrażliwości na różne grupy antybiotyków, z uwzględnieniem wartości minimalnego stężenia hamującego MIC (*ang.* minimal inhibitory

concentration), przeprowadzono z wykorzystaniem automatycznego systemu Vitek 2 Compact (bioMerieux Polska Sp. z o.o.). Izolaty identyfikowano do gatunku przy użyciu kart dla bakterii Gram-ujemnych GN. Do określenia wrażliwości oraz potwierdzenia wytwarzania β-laktamaz ESBL wykorzystano karty antybiogramowe: AST-GN27 oraz AST-N117. Wyniki interpretowano zgodnie z wytycznymi CLSI (4). Kontrolę stanowiły wzorcowe szczepy *E. coli* ATCC 25922 oraz *K. pneumoniae* ATCC 700603.

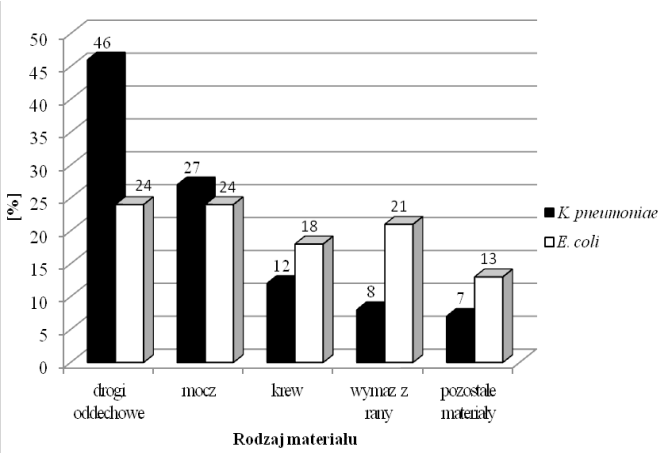
Wytwarzanie, przez badane pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, β-laktamaz ESBL, potwierdzono metodą DDST (*ang*. double disc synergy test), z użyciem krążków zawierających amoksycylinę/kwas klawulanowy (20/10 μg), ceftazydym (30 μg) oraz cefotaksym (30 μg). Szczep uznawano za ESBL(+), jeśli obserwowano wyraźne powiększenie strefy zahamowania wzrostu wokół krążka z ceftazydymem i/lub cefotaksymem od strony krążka zawierającego inhibitor β-laktamaz (6, 11). Szczepem kontrolnym był *K. pneumoniae* ATCC 700603.

WYNIKI

Wśród patogenów alarmowych, izolowanych od pacjentów krakowskiego szpitala specjalistycznego, dużą grupę stanowiły pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, wytwarzające β-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym. Łącznie, w okresie objętym badaniem, zgromadzono 134 szczepy reprezentujące gatunki: *K. pneumoniae* (96 szczepów, 72%) oraz *E. coli* (38 szczepów, 28%). Wytwarzanie ESBL, w badanej grupie drobnoustrojów, potwierdzono przy użyciu metody automatycznej (system Vitek 2 Compact) oraz metody dyfuzyjno-krążkowej (DDST).



Ryc. 1 Występowanie szczepów należących do gatunków *K. pneumoniae* oraz *E. coli*, ESBL(+), w poszczególnych oddziałach Szpitala Specjalistycznego w Krakowie, w latach 2008-2010. Oddziały: AiIT - Anestezjologii i Intensywnej Terapii; NiUM - Neurologii i Udarów Mózgu; ChW - Chorób Wewnętrznych; UWOiN - Urazów Wielonarządowych Ortopedii i Neuroortopedii; LO - Leczenia Oparzeń; R - Rehabilitacji; HiChW - Hematologii i Chorób Wewnętrznych; OiTNR - Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu; U - Urologii; N - Nefrologii; ChOiO - Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej; T - Toksykologii; K - Kardiologii; GiP - Ginekologii i Położnictwa.



Ryc. 2 Materiały kliniczne, z których izolowano szczepy *K. pneumoniae* oraz *E. coli* ESBL(+).

Szczepy z gatunku *K. pneumoniae* ESBL(+), najczęściej izolowano od pacjentów oddziału: Anestezjologii i Intensywnej Terapii (42%), Neurologii i Udarów Mózgu (16%) oraz Chorób Wewnętrznych (11%) (Ryc.1), z materiałów klinicznych pobranych z układu oddechowego (46%), z próbek moczu (27%), z krwi (12%) oraz wymazu z rany (8%) (Ryc.2).

Podobnie, oddziałami, z których pochodziły szczepy z gatunku *E. coli* ESBL(+), były: Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii (32%), Oddział Chorób Wewnętrznych (16%), a także Oddział Hematologii (13%) (Ryc.1). Łącznie 38 szczepów *E. coli* ESBL(+), wyhodowano z materiału klinicznego pobranego z dróg oddechowych, moczu, wymazów z ran oraz krwi (odpowiednio 24%, 24%, 21%, 18%) (Ryc. 2).

Wszystkie izolowane pałeczki *K. pneumoniae* ESBL(+) charakteryzowały się wrażliwością na karbapenemy (imipenem oraz meropenem). Potwierdzono wysoki odsetek występowania szczepów opornych na połączenia penicylin z inhibitorami β-laktamaz (pi-

Tabela I. Analiza lekowrażliwości szczepów *K. pneumoniae* ESBL(+) izolowanych od pacjentów różnych oddziałów krakowskiego szpitala. Uwzględniono szczepy oporne oraz wrażliwe.

Antybiotyk	*Klebsiella pneumoniae* ESBL(+) (n=96)		
	Liczba szczepów badanych	Liczba (%) szczepów	
		opornych	wrażliwych
Amoksycylina/kwas klawulanowy	64	41 (64%)	4 (6%)
Piperacylina/tazobaktam	96	50 (52%)	18 (19%)
Imipenem	96	0 (0%)	96 (100%)
Meropenem	42	0 (0%)	42 (100%)
Amikacyna	96	9 (9%)	86 (90%)
Gentamicyna	95	54 (57%)	40 (42%)
Tobramycyna	39	25 (64%)	9 (23%)
Ciprofloksacyna	94	62 (66%)	12 (13%)
Norfloksacyna	59	42 (71%)	17 (29%)
Tetracyklina	60	8 (13%)	45 (75%)
Trimetoprim/sulfametoksazol	95	82 (86%)	13 (14%)

peracylina/tazobaktam 52%, amoksycylina/kwas klawulanowy 64%), a także trimetoprim/sulfametoksazol (86%). W odniesieniu do aminoglikozydów, poziom oporności kształtował się w granicach od 57% dla gentamycyny, do 64% dla tobramcyny, natomiast 90% izolatów było wrażliwych na amikacynę. Odnotowano wysoką oporność na fluorochinolony, odpowiednio 66% dla ciprofloksacyny oraz 71% dla norfloksacyny. Skutecznym lekiem w terapii okazała się tetracyklina, przy odsetku szczepów wrażliwych wynoszącym 75% (Tabela I).

W okresie prowadzonych badań, łącznie wyhodowano 38 szczepów *E. coli* ESBL(+). Podobnie jak w przypadku *K. pneumoniae* ESBL(+), nie zaobserwowano oporności na karbapenemy. W odniesieniu do penicylin z inhibitorami β-laktamaz, najwyższą oporność wśród patogenów, odnotowano dla amoksycyliny z kwasem klawulanowym (44%). Skutecznym lekiem okazała się piperacylina z tazobaktamem (76% izolatów wrażliwych). Wrażliwość na antybiotyki aminoglikozydowe wynosiła odpowiednio: dla amikacyny 92% oraz dla gentamycyny 61%. Najwięcej izolatów było opornych na tobramycynę (56%). Analiza wrażliwości na fluorochinolony, wykazała wysoki odsetek izolatów opornych na ciprofloksacynę (84%) oraz norfloksacynę (94%). Ponadto, 76% szczepów było niewrażliwych na trimetoprim/sulfametoksazol (Tabela II).

Tabela II. Analiza lekowrażliwości szczepów *E. coli* ESBL(+) izolowanych od pacjentów różnych oddziałów krakowskiego szpitala. Uwzględniono szczepy oporne oraz wrażliwe.

Antybiotyk	*Escherichia coli* ESBL(+) (n=38)		
	Liczba szczepów badanych	Liczba (%) szczepów	
		opornych	wrażliwych
Amoksycylina/kwas klawulanowy	23	10 (44%)	3 (12%)
Piperacylina/tazobaktam	38	3 (8%)	29 (76%)
Imipenem	37	0 (0%)	37 (100%)
Meropenem	21	0 (0%)	21 (100%)
Amikacyna	38	3 (8%)	35 (92%)
Gentamicyna	33	12 (36%)	20 (61%)
Tobramycyna	9	5 (56%)	4 (44%)
Ciprofloksacyna	37	31 (84%)	6 (16%)
Norfloksacyna	18	17 (94%)	1 (6%)
Tetracyklina	20	15 (75%)	5 (25%)
Trimetoprim/sulfametoksazol	38	29 (76%)	9 (24%)

DYSKUSJA

Pałeczki Gram-ujemne, należące do rodziny *Enterobacteriaceae*, są przyczyną trudno leczących się zakażeń o ciężkim przebiegu. Szczepy różnych gatunków wytwarzające β-laktamazy ESBL, zaliczane są do patogenów alarmowych (9). Ich obecność w środowisku szpitalnym stanowi poważny problem kliniczny. Izolowane jako etiologiczne czynniki zakażeń w różnych oddziałach szpitalnych, w których panują warunki sprzyjające rozwojowi drobnoustrojów oraz nabywaniu przez nie nowych mechanizmów oporności, stanowią istotny problem terapeutyczny. Powstawaniu oraz rozprzestrzenianiu się zakażeń wielolekoopornymi

szczepami szpitalnymi sprzyja: bardzo ciężki stan kliniczny osób hospitalizowanych, osłabiona odporność organizmu, towarzyszące choroby podstawowe oraz duża liczba inwazyjnych zabiegów leczniczych. Oddziałami, z których najczęściej pochodzą patogeny alarmowe są oddziały intensywnej opieki medycznej. Duże zużycie leków przeciwdrobnoustrojowych w tych oddziałach, wpływa na rozwój oporności wśród drobnoustrojów, bytujących w środowisku szpitalnym. Ze względu na ten fakt, sytuacja epidemiologiczna panująca w obrębie oddziałów intensywnej terapii, jest przedmiotem licznych analiz i badań (2).

W przeprowadzonych przez nas badaniach, pałeczki ESBL(+) z gatunku *K. pneumoniae* (96 szczepów, 72%) oraz *E. coli* (38 szczepów, 28%), pochodziły głównie od pacjentów oddziału: Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Chorób Wewnętrznych oraz Neurologii i Udarów Mózgu i były izolowane z próbek materiału klinicznego pobranych z układu oddechowego, z próbek moczu, z krwi oraz wymazu z rany. Wyniki te są zbliżone do uzyskanych przez *Wierzbę* i wsp. (22), którzy analizując wyłącznie szczepy ESBL(+), również najczęściej izolowali pałeczki z gatunku *K. pneumoniae* (45%) oraz *E. coli* (32%).

Podobnie, badania opublikowane przez *Empel* i wsp. (8), w których udział wzięło trzynaście szpitali z całej Polski (w tym również krakowski Szpital Specjalistyczny), wykazały wysoki, wynoszący średnio 11,1%, odsetek izolacji szczepów ESBL(+). Dla poszczególnych ośrodków, odsetek izolacji tych pałeczek był różny i wahał się w granicach od 0,7% do 33,9%. Zaobserwowano również zróżnicowanie występowania β-laktamaz ESBL, w odniesieniu do poszczególnych gatunków z rodziny *Enterobacteriaceae*. Najwyższą wartość (70,8%) odnotowano w przypadku *Serratia marcescens*. Ponadto, wywarzanie ESBL, potwierdzono u 40,4% szczepów *K. pneumoniae*, 29,5% szczepów *C. freundii* oraz 24,2% izolatów *K. oxytoca*. Natomiast, spośród 1423 analizowanych szczepów *E. coli*, tylko u 35 (2,5%) wykazano wytwarzanie β-laktamaz ESBL.

Lekami o najwyższej skuteczności wobec *K. pneumoniae* ESBL(+), w naszym opracowaniu, były imipenem (100%), meropenem (100%), amikacyna (90%) oraz tetracyklina (75%). Stwierdzona, pełna wrażliwość na karbapenemy, jest zgodna z wynikami innych prac (1, 18, 20, 22). Ponadto, *Sacha* (17) i inni autorzy, również potwierdzili występowanie wysokiego odsetka (68%) izolatów *K. pneumoniae* ESBL(+) wrażliwych na tetracyklinę. W badaniach własnych wykazano niewielki odsetek szczepów wrażliwych na amoksycylinę z kwasem klawulanowym, piperacylinę z tazobaktamem oraz oporność na fluorochinolony w zakresie od 66% dla ciprofloksacyny do 71% dla norfloksacyny, co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa (10). W odniesieniu do aminoglikozydów, największy odsetek szczepów wrażliwych uzyskano dla amikacyny (90%), podobne rezultaty obserwowali inni autorzy (18). Wyniki badań *Szczerby* i wsp. (20) wykazały, wobec badanych drobnoustrojów, najwyższą aktywność imipenemu oraz piperacyliny z tazobaktamem. Natomiast *Sękowska* i wsp. (19) odnotowali znacznie wyższy odsetek szczepów *K. pneumoniae* wrażliwych na fluorochinolony (51,7% dla ciprofloksacyny, 76,7% dla norfloksacyny). Pojawiające się zróżnicowanie profilów lekowrażliwości dla szczepów badanych w różnych ośrodkach, wynika ze specyfiki szpitala, rodzaju oddziału, oraz często jest charakterystyczne dla danej placówki.

W przeprowadzonych przez nas analizach, nie uwzględniono wrażliwości badanych szczepów na cefalosporyny III oraz IV generacji, ze względu na obowiązujące w czasie prowadzenia badań rekomendacje CLSI (4), według których wykrycie mechanizmu oporności ESBL, eliminowało ich stosowanie w terapii. Obecnie wg wytycznych EUCAST,

wrażliwość na tą grupę leków, u szczepów wytwarzających β-laktamazy ESBL, należy raportować zgodnie z uzyskanymi wynikami (14).

Ogromny wpływ na różnice we wrażliwości patogenów, pochodzących z różnych ośrodków, ma również zużycie antybiotyków w szpitalach, w których przeprowadzane są badania. W badaniach własnych, wśród pałeczek *E. coli* ESBL(+), odnotowano największą wrażliwość w odniesieniu do amikacyny (92%) oraz piperacyliny z tazobaktamem (76%). Żaden ze szczepów nie wykazywał oporności na karbapenemy, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi przez innych autorów (22).

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników, można ocenić skuteczność zastosowania w empirycznej terapii zakażeń, badanych leków przeciwbakteryjnych, w przypadkach gdy wdrożenie leczenia musi nastąpić, zanim uzyskany zostanie wynik posiewu bakteriologicznego. Podczas doboru leczenia empirycznego, należy uwzględnić sytuację epidemiologiczną, panującą w obrębie oddziału oraz ocenić prawdopodobieństwo selekcji szczepów wieloopornych, spowodowane niewłaściwą antybiotykoterapią (np. stosowanie induktorów β-laktamaz ESBL) (21). Ponadto, autorzy badań dotyczących zakażeń spowodowanych przez szczepy szpitalne z rodziny *Enterobacteriaceae*, prowadzonych w innych placówkach, podkreślają konieczność systematycznego monitorowania występowania różnych mechanizmów oporności na antybiotyki oraz chemioterapeutyki. Poznanie fenotypu oporności ułatwia podjęcie decyzji o zastosowaniu odpowiedniego leczenia, co w znacznym stopniu zmniejsza koszty terapii, skraca czas hospitalizacji, zapobiega rozprzestrzenianiu się znanych oraz pojawianiu nowych mechanizmów oporności wśród patogenów bakteryjnych (19, 21).

PIŚMIENNICTWO

1. *Bartoszko-Tyczkowska A, Gaszyński W, Tyczkowska-Sieroń E*. Analiza sytuacji epidemiologicznej oraz fenotypu oporności patogenów wyizolowanych od pacjentów oddziału intensywnej terapii USK nr 1 w Łodzi w latach 2002-2006. Med Dośw Mikrobiol 2008; 60: 223 - 30.
2. *Budak A, Włodarczyk D, Skałkowska M* i inni. Mikrobiologiczna charakterystyka zapaleń płuc u pacjentów oddziału intensywnej terapii. Med Dośw Mikrobiol 2008; 60: 197 - 204.
3. *Cantón R, Novais A, Valverde* A i inni. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 144 - 53.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th Informational Supplement. 2008; M100-S18: 28(1).
5. *Coque TM, Baquero F, Canton R*. Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. Euro Surveill 2008; 13: pii=19044.
6. *Drieux L, Brossier F, Sougakoff W* i inni. Phenotypic detection of extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae*: review and bench guide. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 90 - 103.
7. *Dzierżanowska D, Fangrat A*. Patogeny bakteryjne zakażeń szpitalnych. W: Zakażenia szpitalne. Red. *D. Dzierżanowska*, α-medica press, Bielsko-Biała 2008, 9 - 73.
8. *Empel J, Baraniak A, Literacka E* i inni. Molecular survey of β-lactamases conferring resistance to newer β-lactams in *Enterobacteriaceae* isolates from Polish hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 2449 - 54.
9. *Fleischer M*. The programs of alert-patogens surveillance and control. Zakażenia 2004; 1: 75 - 9.

10. *Giamarellou H*. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. Int J Antimicrob Agents 2010; 36: S50 - 4.
11. *Gniadkowski M, Żabicka D, Hryniewicz W.* Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2009. Oznaczanie wrażliwości pałeczek Gram-ujemnych. Warszawa 2009.
12. *Gniadkowski M*. Evolution of extended-spectrum β-lactamases by mutation. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 11 - 32.
13. *Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ* i inni. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with extended-spectrum β-lactamases in community- and hospital-associated intra-abdominal infections in Europe: results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3043 - 6.
14. *Hryniewicz W.* Zasady interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów -zalecenia ekspertów EUCAST; wersja 1; kwiecień 2008.
15. *Livermore DM, Canton R, Gniadkowski* M i inni. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 165 - 74.
16. *Pages JM, Lavigne JP, Leflon-Guibout V* i inni. Efflux pump, the masked side of β-lactam resistance in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. PLoS One 2009; 4: e4817.
17. *Sacha P, Ojdana D, Wieczorek P* i inni. Profiles of phenotype resistance to antibiotic other than β-lactams in *Klebsiella pneumoniae* ESBLs-producers, carrying bla_{SHV} genes. Folia Histochem Cytobiol 2010; 48: 663 - 6.
18. *Sękowska A, Wróblewska J, Gospodarek E.* ESBL-dodatnie i ESBL-ujemne szczepy *Klebsiella pneumoniae* i *Klebsiella oxytoca* – występowanie w materiale klinicznym i wrażliwość na wybrane antybiotyki. Med Dośw Mikrobiol 2008; 60: 39 - 44.
19. *Sękowska A, Pluta J, Buzała K* i inni. Wrażliwość na fluorochinolony pałeczek *Klebsiella pneumoniae* izolowanych z moczu. Med Dośw Mikrobiol 2011; 63: 53 - 7.
20. *Szczerba I, Gortat K, Majewski K*. Pałeczki z rodzaju *Klebsiella* izolowane od pacjentów Łódzkich szpitali w 2006 roku. Med Dośw Mikrobiol 2009; 61: 41 - 6.
21. *Tyczkowska-Sieroń E, Bartoszko-Tyczkowska A, Gaszyński W*. Wpływ terapii antybiotykowej na selekcję wieloopornych szczepów bakteryjnych. Med Dośw Mikrobiol 2009; 61: 159 - 65.
22. *Wierzba J, Rybak B, Bronk M* i inni. Nosicielstwo i zakażenia pałeczkami z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzającymi szeroko spektralne β-laktamazy ESBL u pacjentów oddziału niemowlęcego Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2002-2005. Ann Acad Med Gedan 2009; 39: 155 - 62.
23. *Woodford N, Turton JF, Livermore DM*. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev 2011; 35: 736 - 55.
24. *Zacharczuk K, Piekarska K, Szych J* i inni. Oporność pałeczek *Enterobacteriaceae* wyosobnionych w szpitalu położniczo-ginekologicznym na wybrane antybiotyki aminoglikozydowe ze szczególnym uwzględnieniem zdolności do wytwarzania 16S rRNA metylaz ArmA, RmtB i RmtC. Med Dośw Mikrobiol 2010; 62: 97 - 107.

Otrzymano: 19 XII 2011 r.
Adres Autora: 30-688 Kraków, ul. Medyczna 9, Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie