

*Enterobacteriaceae*  
wytwarzające karbapenemazy -  
nowe wyzwania terapeutyczne i  
epidemiologiczne

Agnieszka Sulikowska

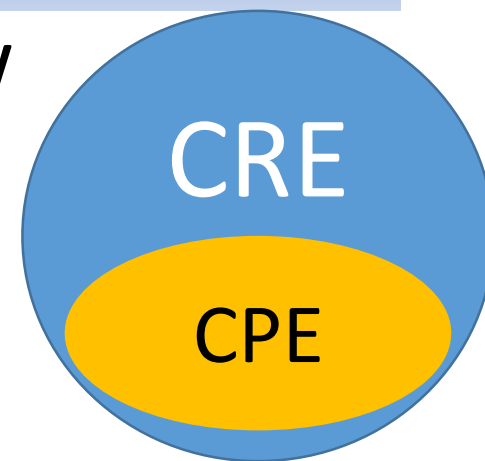
07.10.2018r

# Co to jest CPE, CRE?

Pałeczki jelitowe są to bakterie, które bytują w przewodzie pokarmowym każdego człowieka.

Pałeczki jelitowe **CRE** to bakterie (rodzina *Enterobacteriaceae*) odporne na karbapenemy, (**C**arbapenem **R**esistant *Enterobacteriaceae*)

Pałeczki jelitowe **CPE** to bakterie wytwarzające enzymy inaktywujące karbapenemy (**C**arbapenemase **P**roducing *Enterobacteriaceae*) oraz jednocześnie odporne na wszystkie pozostałe lub niemal wszystkie antybiotyki



# Co to jest KPC, MBL, NDM, OXA-48?

U pałeczek jelitowych z rodziny *Enterobacteriaceae* najczęściej występują

- karbapenemazy KPC (klasa A) **KPC** - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
- metalo- $\beta$ -laktamazy VIM, **NDM** (**MBL**, klasa B) **NDM** - **New Delhi metallo- $\beta$ -laktamaza**
- oraz OXA-48 (klasa D)

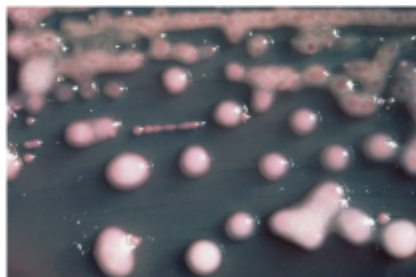
## GROZI NAM EPIDEMIA?

### Atak superbakterii! Umiera co druga osoba!

19.09.2014 14:0

„Polscy epidemiolodzy ostrzegają przed nową bakterią – *Klebsiella pneumoniae* NDM, znaną też jako New Dheli. Jest odporna na antybiotyki i szybko się rozprzestrzenia. W tej chwili liczbę nosicieli liczy się w setkach. Walka z nią jest bardzo trudna, bo New Dheli jest wszędzie i nie ma żadnych objawów. Staje się niebezpieczna podczas zabiegów chirurgicznych, a nawet po wsadzeniu wenflonu.... Jeśli dostanie się do krwi, dróg moczowych czy oddechowych, może wywołać groźną dla życia sepsę. – Są trzy możliwe scenariusze: albo organizm sam pokona patogen, albo zakażenie przybierze postać przewlekłą, albo dojdzie do zgonu pacjenta. W przypadku zakażenia krwi umiera nawet co drugi chory – mówi dziennikarzom "Gazety Wyborczej" dr Tomasz Ozorowski.”

POZNAŃ 2014



Wyborcza.pl / Gazeta Wyborcza / Kraj

### Superbakteria w warszawskich szpitalach. Naukowcy ostrzegają przed New Delhi

Sylvia Salwacka 29.04.2016 01:00



©Agencja Gazeta  
Świńska grypa. Badanie na obecność wirusa świńskiej grypy (DOMINIK WERNER)

Najczęściej czytane

- 1 Prof. Rzepliński: Kompromis? Zaprzysięc sędziów, opublikować wyrok z 9 marca
- 2 PiS chciałby Polski bezmyślnej i bez refleksji
- 3 Co tu nie gra? Opozycja
- 4 Matura 2016. Jakie tematy były na języku polskim? Maturzyści kontra: Herbert,
- 5 Audyt czy szukanie haków? Minister Ziobro ściga do Warszawy akta
- 6 Matura 2016. Przecięki? CKE zaprzecza i ostrzega: To oszuści próbują wyłudzić

REKLAMA



Ask.com New Delhi - WSSE New Delhi w Warszawie st

nauka.newsweek.pl/new-delhi-w-warszawie-superbakteria-czy-jest-zabojcza,artykuly,384893,1.html

## Superbakteria atakuje stolicę. Lekarze bezradni

pszc

29-04-2016 , ostatnia aktualizacja 29-04-2016 15:14



Poleć 425

425

Skomentuj 43

43

POUB



## Posiew moczu (91.821/831)

| Nazwa badania         | Wynik badania   | Data zakończenia      | Procedura                        |
|-----------------------|---|-----------------------|----------------------------------|
|                       | Materiał: Mocz na posiew, data i godz. pobrania: 21-08-2015 14:49, data i godz. przyjęcia: 21-08-2015 18:23 |                       |                                  |
| <b>Wynik badania:</b> | <b>DODATNI</b>  | a1 - 14-09-2015 11:16 | PB017M_77_15 wyd. 3 / 06.12.2012 |

### Identyfikacja

| Nazwa badania | Wynik badania   | Procedura                          |
|---------------|---|------------------------------------|
| 1             | <b>Identyfikacja (80)</b><br>Bakteriuria:<br>Uwagi  | A PB041M_78_15 wyd. 2 / 29.01.2013 |
|               | <b>Klebsiella pneumoniae</b><br>Powyżej 10 <sup>5</sup> CFU/ml<br>Drobnoustrój alarmowy<br><u>Szczep wytwarza metalo-B-laktamazy klasy B (MBL)</u><br><u>W reakcji PCR ze specyficznymi starterami wykryto gen enzymu NDM.</u><br>Mechanizm oporności został potwierdzony przez Krajowy Ośrodek Referencyjny do spraw Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD). |                                    |

### Lekowrażliwość

| Nazwa antybiotyku               | 1                            |
|---------------------------------|------------------------------|
|                                 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| Amoksylicyna / Kwas klawulanowy | O ( MIC >=32 )               |
| Piperacylina/ Tazobaktam        | O ( MIC >=128 )              |
| Cefuroksym                      | O ( MIC >=64 )               |
| Imipenem                        | O ( MIC >=16 )               |
| Meropenem                       | O ( MIC >=16 )               |
| Gentamycyna                     | <b>W ( MIC 2 )</b>           |
| Amikacyna                       | O ( MIC 32 )                 |
| Tobramycyna                     | O ( MIC >=16 )               |
| Cefotaksym                      | O ( MIC >=64 )               |
| Ciprofloksacyna                 | O ( MIC >=4 )                |
| Kolistyna                       | <b>W ( MIC &lt;=0.5 )</b>    |
| Trimetoprim/Sulfametoksazol     | O ( MIC >=320 )              |

R,O - oporny, S,W - wrażliwy, I,Ś - zmniejszona wrażliwość, N-naturalna oporność  
MIC - Minimalne stężenie hamujące (µg/ml)

# Pacjentka lat 35

Stan po appendektomii (2010r)

Stan po operacji przepukliny pooperacyjnej z wszyciem siatki (2010r)

Choroba Crohna

## **Stan po leczeniu chłoniaka śródpiersia 2015**

Stan nosicielstwa w przewodzie pokarmowym *K. pneumoniae* NDM i VRE  
(informacja w karcie wypisowej)

Pacjentka po zakończonej chemioterapii została przyjęta w ramach ostrego dyżuru z powodu gorączki i wycieku płynu po drenażu ropnia w lutym 2016. W dniu przyjęcia pobrano posiewy. W CT ropień jamy brzusznej - bez przetok jelitowych. Operacja ostrodyżurowa: płukanie, drenaż ropnia, w 4 dobie ponownie operowana – usunięto siatkę przepuklinową

# Pacjentka lat 35

Stan po appendektomii (2010r)

Stan po operacji przepukliny pooperacyjnej z wszyciem siatki (2010r)

Choroba Crohna

## **Stan po leczeniu chłoniaka śródpiersia 2015**

Stan nosicielstwa w przewodzie pokarmowym *K. pneumoniae* NDM i VRE

Z ropnia wyhodowano: *K. pn* NDM+, *E. faecalis*, *B. fragilis*, *E. coli*

Zastosowano leczenie: Tigecyklina 1-100mg, kolejne 2x50mg oraz

Piperacylina/tazobaktam 4x4,5g

**Posiew ropy - beztlenowo (91.821/831)**

| Nazwa badania | Wynik badania | Data zakończenia | Procedura |
|---------------|---------------|------------------|-----------|
|---------------|---------------|------------------|-----------|

Materiał: Wymaz z ropnia, data i godz. pobrania: 23-02-2016 22:00, data i godz. przyjęcia: 24-02-2016 12:35

**Identyfikacja**

| Nazwa badania | Wynik badania | Procedura |
|---------------|---------------|-----------|
|---------------|---------------|-----------|

|   |  |   |
|---|--|---|
| 1 | <p><b>Identyfikacja (80)</b><br/>           Liczność kolonii:<br/>           Uwagi</p> | <p><b>Enterococcus faecalis</b><br/>           (+++) wzrost obfity<br/>           Wynik oznaczenia wrażliwości na ampicylinę jest reprezentatywny dla amoksyliny, piperacyliny oraz ich połączeń z inhibitorami <math>\beta</math>-laktamaz.<br/>           Naturalna oporność na cefalosporyny</p> |
|---|--|---|

|   |   |   |
|---|---|---|
| 2 | <p><b>Identyfikacja (80)</b><br/>           Liczność kolonii:</p> | <p><b>Escherichia coli</b><br/>           (+++) wzrost obfity</p> |
|---|---|---|

|   |  |  |                                    |
|---|--|--|------------------------------------|
| 3 | <p><b>Identyfikacja (80)</b><br/>           Liczność kolonii:<br/>           Uwagi</p> | <p><b>Klebsiella pneumoniae</b><br/>           (+++) wzrost obfity<br/>           Drobnoustrój alarmowy<br/>           Szczep podejrzany o wytwarzanie metalo-B-laktamaz klasy B (MBL). Szczep zostanie przesłany do ośrodka referencyjnego w celu potwierdzenia mechanizmu oporności.</p> | A * PB041M_78_15 wyd. 2 / 29.01.20 |
|---|--|--|------------------------------------|

|   |  |  |                                    |
|---|--|--|------------------------------------|
| 4 | <p><b>Identyfikacja (80)</b><br/>           Liczność kolonii:<br/>           Uwagi</p> | <p><b>Bacteroides fragilis</b><br/>           (++) wzrost mierny<br/> <b>Bacteroides species, Prevotella species, Fusobacterium species</b> - lekami z wyboru są: klindamycyna, metronidazol, penicyliny z inhibitorami.</p> | A * PB041M_78_15 wyd. 2 / 29.01.20 |
|---|--|--|------------------------------------|

**Lekowrażliwość**



### Lekowrażliwość

| Nazwa antybiotyku               | 1<br><i>Enterococcus faecalis</i> | 2<br><i>Escherichia coli</i> | 3<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Ampicylina                      | W                                 |                              |                                   |
| Amoksylicyna / Kwas klawulanowy |                                   | O ( MIC 16 )                 | O ( MIC >=32 )                    |
| Piperacylina/ Tazobaktam        |                                   | W ( MIC <=4 )                | O ( MIC >=128 )                   |
| Cefuroksym                      |                                   | W ( MIC 4 )                  | O ( MIC >=64 )                    |
| Imipenem                        |                                   | W ( MIC <=0.25 )             | O ( MIC >=16 )                    |
| Meropenem                       |                                   | W ( MIC <=0.25 )             | O ( MIC >=16 )                    |
| Gentamycyna                     |                                   | W ( MIC <=1 )                | S ( MIC 4 )                       |
| Gentamycyna HC                  | O                                 |                              |                                   |
| Amikacyna                       |                                   | W ( MIC <=2 )                | O ( MIC >=64 )                    |
| Tobramycyna                     |                                   | W ( MIC <=1 )                | O ( MIC >=16 )                    |
| Teikoplanina                    | W                                 |                              |                                   |
| Wankomycyna                     | W                                 |                              |                                   |
| Cefotaksym                      |                                   | W ( MIC <=0.25 )             | O ( MIC 32 )                      |

### Lekowrażliwość - c.d.

| Nazwa antybiotyku           | 1<br><i>Enterococcus faecalis</i> | 2<br><i>Escherichia coli</i> | 3<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> |
|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Ciprofloksacyna             | O <sup>1</sup>                    | O ( MIC >=4 )                | O ( MIC >=4 )                     |
| Kolistyna                   |                                   | W ( MIC <=0.5 )              | W ( MIC <=0.5 )                   |
| Trimetoprim/Sulfametoksazol | O                                 | O ( MIC >=320 )              | S ( MIC 80 )                      |

<sup>1</sup> Oznaczenie lekowrażliwości i interpretację wyniku wykonano zgodnie z zaleceniami CLSI

R,O - oporny, S,W - wrażliwy, I,Ś - zmniejszona wrażliwość, N-naturalna oporność

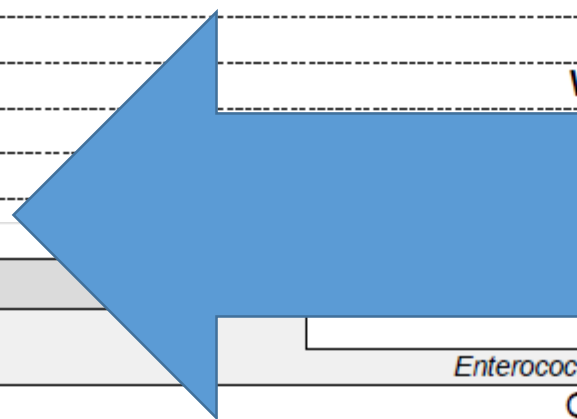
MIC - Minimalne stężenie hamujące (µg/ml)

koniec wyników

Ropień powłok brzucha.

## Lekowrażliwość

| Nazwa antybiotyku               | 1<br><i>Enterococcus faecalis</i> | 2<br><i>Escherichia coli</i> | 3<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Ampicylina                      | W                                 |                              |                                   |
| Amoksycylina / Kwas klawulanowy |                                   | O ( MIC 16 )                 | O ( MIC >=32 )                    |
| Piperacylina/ Tazobaktam        |                                   | W ( MIC <=4 )                | O ( MIC >=128 )                   |
| Cefuroksym                      |                                   | W ( MIC 4 )                  | O ( MIC >=64 )                    |
| Imipenem                        |                                   | W ( MIC <=0.25 )             | O ( MIC >=16 )                    |
| Meropenem                       |                                   |                              | O ( MIC >=16 )                    |
| Gentamycyna                     |                                   |                              | S ( MIC 4 )                       |
| Gentamycyna HC                  |                                   |                              |                                   |
| Amikacyna                       |                                   |                              | O ( MIC >=64 )                    |
| Tobramycyna                     |                                   |                              | O ( MIC >=16 )                    |
| Teikoplanina                    |                                   |                              |                                   |
| Wankomycyna                     |                                   |                              |                                   |
| Cefotaksym                      |                                   |                              | O ( MIC 32 )                      |



Wrażliwość na  
 tigeicyklinę nie jest  
 standardowo  
 oznaczana

| Nazwa antybiotyku           | 1<br><i>Enterococcus faecalis</i> | 2<br><i>Escherichia coli</i> | 3<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> |
|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Ciprofloksacyna             |                                   |                              | O ( MIC >=4 )                     |
| Kolistyna                   |                                   |                              | W ( MIC <=0.5 )                   |
| Trimetoprim/Sulfametoksazol |                                   |                              | S ( MIC 80 )                      |

<sup>1</sup> Oznaczanie lekowrażliwości i interpretację wyniku wykonano zgodnie z zaleceniami

R,O - oporny, S,W - wrażliwy, I,S - zmniejszona wrażliwość, N - naturalna oporność  
 MIC - Minimalne stężenie hamujące (µg/ml)

koniec wyników

Ropień powłok brzucha.

# Tigecyklina

- antybiotyk glicylocyklinowy
- wybiórczo hamuje translację białek bakterii
- tlenowe bakterie G(-) i G(+), niektóre beztlenowce;
- nie działa na *Pseudomonas aeruginosa*

## Farmakokinetyka:

podawana jest tylko parenteralnie, w ok 60% wydalana z żółcią w postaci niezmięnionej i ok 30% z moczem w postaci niezmięnionej

## Wskazania:

**powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich, wyłączając zakażenia stopy cukrzycowej, powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne.**

Lek należy stosować jedynie wtedy, gdy wiadomo lub podejrzewa się, że postępowanie alternatywne nie jest właściwe, należy oznaczyć lekowrażliwość

# Tigecyklina

Tigecyklina - Tygacil 50mg x10fiol

Koszt amp. 50mg: 233zł

Koszt terapii: 466zł + 3029zł (13 dawek x 233 zł) =  
3495zł

## Identyfikacja

| Nazwa badania   | Wynik badania  | Procedura    |
|---|--|--------------|
| 1<br>Identyfikacja (80)<br>Liczność kolonii:<br>Uwagi | <b>Enterococcus faecium</b><br><b>(+) wzrost skąpy</b><br><b>Naturalna oporność na cefalosporyny</b><br><b>Drobnoustrój alarmowy</b><br><b>Szczep wykazuje oporność na vankomycynę (VRE)</b> | A PB041M_78_ |

## Lekowrażliwość

| Nazwa antybiotyku  | 1<br><i>Enterococcus faecium</i>        |
|--------------------|---|
| Ampicylina         | O ( MIC $\geq 32$ )                     |
| Imipenem           | O ( MIC $\geq 16$ )                     |
| Gentamycyna HC     | O                                       |
| Teikoplanina       | O ( MIC $\geq 32$ )                     |
| Wankomycyna        | O ( MIC $\geq 32$ )                     |
| Linezolid          | <b>W ( MIC 2 )</b>                      |
| <b>Tigecyklina</b> | <b>W ( MIC <math>\leq 0.12</math> )</b> |

R,O - oporny, S,W - wrażliwy, I,Ś - zmniejszona wrażliwość, N-naturalna oporność

MIC - Minimalne stężenie hamujące ( $\mu\text{g/ml}$ )

koniec wyników

Czy dobór leku w oparciu o MIC?

Czy dobór dawki w oparciu o MIC?

Czy na wyniku badania mamy takie dane?

# MIC – najmniejsze

| Posiew moczu (S)      |   |
|-----------------------|---|
| Nazwa badania         | Wynik badania   |
|                       | Materiał: Mocz na posiew, data i godz. pobrania: 19-04-2016   |
| <b>Wynik badania:</b> | <b>DODATNI</b>  |
| Identyfikacja         |   |
| Nazwa badania         | Wynik badania   |
| Identyfikacja (80)    | Morganella morganii   |
| Bakteriuria:          | Powyżej 10 <sup>5</sup> CFU/ml  |
| Uwagi                 | Szczepy Enterobacter spp., Serratia s freundii mogą wytwarzać oporność n pierwszych dni leczenia, zaleca się m Imipenem wykazuje słabą aktywność Providencia spp. |

| Penicyliny <sup>1</sup>   | Wartość graniczna MIC (mg/L) |                 | Zawartość antybiotyku w krążku (µg) | Wartość graniczna strefy zahamowania wzrostu (mm) |                        | Komentarze |
|---|------------------------------|-----------------|-------------------------------------|---|------------------------|------------|
|   | S≤                           | R>              |                                     | S≥  | R<                     |            |
| Penicylina benzylowa  | -                            | -               | -                                   | -   | -                      |            |
| Ampicylina  | 8 <sup>1</sup>               | 8               | 10                                  | 14 <sup>A,B</sup>                                 | 14 <sup>B</sup>        |            |
| Ampicylina - sulbaktam  | 8 <sup>1,2</sup>             | 8 <sup>2</sup>  | 10-10                               | 14 <sup>A,B</sup>                                 | 14 <sup>B</sup>        |            |
| Amoksycylina  | 8 <sup>1</sup>               | 8               | -                                   | Komentarz <sup>C</sup>                            | Komentarz <sup>C</sup> |            |
| Amoksycylina – kwas klawulanowy   | 8 <sup>1,3</sup>             | 8 <sup>3</sup>  | 20-10                               | 19 <sup>A,B</sup>                                 | 19 <sup>B</sup>        |            |
| Amoksycylina – kwas klawulanowy (wyłącznie niepowikłane zakażenia układu moczowego) | 32 <sup>1,3</sup>            | 32 <sup>3</sup> | 20-10                               | 16 <sup>A,B</sup>                                 | 16 <sup>B</sup>        |            |
| Piperacylina  | 8                            | 16              | 30                                  | 20  | 17                     |            |
| Piperacylina – tazobaktam   | 8 <sup>4</sup>               | 16 <sup>4</sup> | 30-6                                | 20  | 17                     |            |
| Tikarcylina   | 8                            | 16              | 75                                  | 23  | 23                     |            |
| Tikarcylina – k klawulanow  |                              |                 |                                     |   |                        |            |
| Fenoksymetyloper  |                              |                 |                                     |   |                        |            |

Numerami oznaczono komentarze dotyczące wartości granicznych MIC  
 Literami oznaczono komentarze dotyczące wartości granicznych stref zahamowania wzrostu w metodzie dyfuzyjnej krążkowej

1/A Dzikie szczepy Enterobacteriaceae są uznawane za wrażliwe na aminopenicyliny. W niektórych krajach uważa się, że dzikie szczepy *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis* należy zakwalifikować do kategorii średniowrażliwy na aminopenicyliny. Należy wówczas stosować następujące wartości graniczne: wrażliwy MIC ≤0,5 mg/L oraz wielkość strefy zahamowania wzrostu dookoła krążka ≥50 mm.

2. Dla celów oznaczania lekowrażliwości ustalono stężenie sulbaktamu na 4 mg/L.

3. Dla celów oznaczania lekowrażliwości ustalono stężenie kwasu klawulanowego na 2 mg/L.

4. Dla celów oznaczania lekowrażliwości ustalono stężenie tazobaktamu na 4 mg/L.

5/D. Wartości graniczne dla merycylinamu (pivmerycylinamu) odnoszą się wyłącznie do *E. coli*, *Klebsiella* spp. i *P. mirabilis*.

B. Należy ignorować słaby wzrost, który czasami może wystąpić w strefie zahamowania wzrostu.

C. Wrażliwość przewidziana z oznaczenia wrażliwości na

| Lekowrażliwość              |                  |
|-----------------------------|------------------|
| Nazwa antybiotyku           | 1                |
| Piperacylina                | W ( MIC ≤=4 )    |
| Piperacylina/ Tazobaktam    | W ( MIC ≤=4 )    |
| Ceftazydym                  | W ( MIC ≤=0.12 ) |
| Imipenem                    | W ( MIC 2 )      |
| Meropenem                   | W ( MIC ≤=0.25 ) |
| Gentamycyna                 | W ( MIC ≤=1 )    |
| Amikacyna                   | W ( MIC ≤=2 )    |
| Tobramycyna                 | W ( MIC ≤=1 )    |
| Ciprofloksacyna             | W ( MIC ≤=0.25 ) |
| Cerepim                     | W ( MIC ≤=0.12 ) |
| Lewofloksacyna              | W ( MIC ≤=0.12 ) |
| Trimetoprim/Sulfametoksazol | W ( MIC ≤=20 )   |

R,O - oporny, S,W - wrażliwy, I,S - zmniejszona wrażliwość, N-naturalna oporność  
 MIC - Minimalne stężenie hamujące (µg/ml)

| Fluorochinolony                                 | Wartość graniczna MIC (mg/L) |      | Zawartość antybiotyku w krążku (µg) | Wartość graniczna strefy zahamowania wzrostu (mm) |                        | Komentarze |
|---|------------------------------|------|-------------------------------------|---|------------------------|------------|
|   | S≤                           | R>   |                                     | S≥  | R<                     |            |
| Ciprofloksacyna                                 | 0,5                          | 1    | 5                                   | 22  | 19                     |            |
| Ciprofloksacyna, Salmonella spp. <sup>1</sup>   | 0,06                         | 0,06 |                                     | Komentarz <sup>A</sup>                            | Komentarz <sup>A</sup> |            |
| Pefloksacyna (badanie przesiewowe) <sup>1</sup> | NA                           | NA   | 5                                   | 24 <sup>B</sup>                                   | 24 <sup>B</sup>        |            |
| Lewofloksacyna                                  | 1                            | 2    | 5                                   | 22  | 19                     |            |
| Moksifloksacyna                                 | 0,5                          | 1    | 5                                   | 20  | 17                     |            |
| Kwas nalidyksowy (badanie przesiewowe)          | NA                           | NA   |                                     | NA  | NA                     |            |
| Norfloksacyna                                   | 0,5                          | 1    | 10                                  | 22  | 19                     |            |
| Ofloksacyna                                     | 0,5                          | 1    | 5                                   | 22  | 19                     |            |

1. Istnieją dane kliniczne potwierdzające skuteczność leczenia ciprofloksacyną z *Salmonella* spp., wykazującą ciprofloksacyne (MIC >0.06) w przeciwieństwie do wszystkich *Salmonella* typów kazuistyczne opisujące skuteczną terapię innymi serotypów z rodzaju *Salmonella*.

A. W celu wykrycia oporności na ciprofloksacynę u *Salmonella* spp. należy zastosować próbkę wrażliwą z użyciem metody krążkowej.

B. Wrażliwość *Salmonella* spp. na ciprofloksacynę wnioskowana na podstawie wyników testu krążkowej z pefloksacyną 5 µg.

Nazwa badania

Wynik badania

Procedura

**Identyfikacja (80)**

Liczność kolonii:

Uwagi

**Staphylococcus aureus****(+++) wzrost obfity****Drobnoustrój alarmowy**

**Wyhodowany szczep jest metycylineooporny MRSA tzn. jest oporny na wszystkie antybiotyki beta-laktamowe: penicyliny, penicyliny z inhibitorami, cefalosporyny (z wyjątkiem ceftobiprolu i ceftaroliny), monobactamy, karbapenemy.**

**Wynik oznaczenia dla erytromycyny jest reprezentatywny również dla: Roksytromycyny, Klarytromycyny, Azytromycyny.**

**Wykryto mechanizm MLSB konstytutywny – szczep oporny na makrolidy, linkosamidy i streptograminy Bakteriuria**

1

**Lekowrażliwość**

Nazwa antybiotyku

1

*Staphylococcus aureus*

Kloksacylina

O

Gentamycyna

**W ( MIC <=0.5 )**

Erytromycyna

O ( MIC &gt;=8 )

Klindamycyna

O ( MIC &gt;=4 )

Teikoplanina

**W ( MIC 2 )**

Wankomycyna

**W ( MIC <=0.5 )**

Tetracyklina

**W ( MIC <=1 )**

Ciprofloksacyna

O ( MIC &gt;=8 )

Trimetoprim/Sulfametoksazol

**W ( MIC 20 )**



## Identyfikacja

| Nazwa badania | Wynik badania                                      | Procedura  |
|---------------|--|--|
| 1             | <b>Identyfikacja (80)</b><br>Bakteriuria:<br>Uwagi | Klebsiella pneumoniae<br>Powyżej 10 <sup>5</sup> CFU/ml<br>Drobnoustrój alarmowy<br>Szczep wytwarza β-laktamazę o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL)<br>Szczep wytwarza metalo-B-laktamazy klasy B (MBL)<br>W reakcji PCR ze specyficznymi enzymami wykryto gen enzymu NDM. |

A PB041M\_78\_15 wyd. 2 / 29.01.2013

### Lekowrażliwość

| Nazwa antybiotyku               | 1                            |
|---------------------------------|------------------------------|
|                                 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| Ampicylina                      | O                            |
| Amoksycylina / Kwas klawulanowy | O                            |
| Piperacylina/ Tazobaktam        | O                            |
| Cefuroksym                      | O                            |
| Imipenem                        | O                            |
| Meropenem                       | O                            |
| Gentamycyna                     | O                            |
| Amikacyna                       | S                            |
| Tobramycyna                     | O                            |
| Norfloksacyna                   | O                            |
| Ceftriakson                     | O                            |
| Ciprofloksacyna                 | O                            |
| Cefaleksyna                     | O                            |
| Kolistyna                       | O ( MIC 6 )                  |
| Trimetoprim/Sulfametoksazol     | W                            |

R,O - oporny, S,W - wrażliwy, I,Ś - zmniejszona wrażliwość, N-naturalna oporność  
 MIC - Minimalne stężenie hamujące (µg/ml)

| Nazwa badania   | Wynik badania   |
|---|---|
| 1<br>Identyfikacja (80)<br>Liczność kolonii:<br>Uwagi | Klebsiella pneumoniae<br>(+++) wzrost obfity<br>Drobnoustrój alarmowy<br>Szczep podejrzany o wytwa<br>zostanie przesłany do ośro<br>mechanizmu oporności. |

| Lek                             |                            |
|---------------------------------|----------------------------|
| Nazwa antybiotyku               | 1<br>Klebsiella pneumoniae |
| Amoksycylina / Kwas klawulanowy | O (MIC >=32)               |
| Piperacylina/ Tazobaktam        | O (MIC >=128)              |
| Cefuroksym                      | O (MIC >=64)               |
| Imipenem                        | O (MIC >=16)               |
| Meropenem                       | O (MIC >=16)               |
| Gentamycyna                     | O (MIC >=16)               |
| Amikacyna                       | S (MIC 16)                 |
| Tobramycyna                     | O (MIC >=16)               |
| Cefotaksym                      | O (MIC >=64)               |
| Ciprofloksacyna                 | O (MIC >=4)                |
| Kolistyna                       | W (MIC <=0.5)              |
| Trimetoprim/Sulfametoksazol     | W (MIC <=20)               |

## Enterobacteriaceae

| Miscellaneous agents                                    | MIC breakpoint (mg/L) |                 | Disk content (µg) |
|---|-----------------------|-----------------|-------------------|
|   | S ≤                   | R >             |                   |
| Chloramphenicol   | 8                     | 8               | 30                |
| Colistin <sup>1</sup>                                   | 2                     | 2               |                   |
| Daptomycin  | -                     | -               |                   |
| Fosfomicyn iv   | 32 <sup>2</sup>       | 32 <sup>2</sup> | 200 <sup>B</sup>  |
| Fosfomicyn oral (uncomplicated UTI only)                | 32 <sup>2</sup>       | 32 <sup>2</sup> | 200 <sup>B</sup>  |
| Fusidic acid  | -                     | -               |                   |
| Metronidazole   | -                     | -               |                   |
| Mupirocin   |                       |                 |                   |
| Nitrofurantoin (uncomplicated UTI only), <i>E. coli</i> | 64                    | 64              | 100               |
| Nitroxoline (uncomplicated UTI only), <i>E. coli</i>    | 16                    | 16              | 30                |
| Rifampicin  | -                     | -               |                   |
| Spectinomycin   | -                     | -               |                   |
| Trimethoprim (uncomplicated UTI only)                   | 2                     | 4               | 5                 |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole <sup>8</sup>              | 2                     | 4               | 1.25-23.75        |

R,O - oporny, S,W - wrażliwy, I,Ś - zmniejszona wrażliwość, N-naturalna oporność  
MIC - Minimalne stężenie hamujące (µg/ml)

## Identyfikacja

| Nazwa badania | Wynik badania  | Procedura   |
|---------------|--|---|
| 1             | <p><b>Identyfikacja (80)</b></p> <p>Liczność kolonii:</p> <p>Uwagi</p> | <p><b>Klebsiella pneumoniae</b></p> <p><b>(+++)</b> wzrost obfity</p> <p><b>Drobnoustrój alarmowy</b></p> <p><b>Szczep podejrzany o wytwarzanie metalo-B-laktamaz klasy B (MBL). Szczep zostanie przesłany do ośrodka referencyjnego w celu potwierdzenia mechanizmu oporności.</b></p> |

A \* PB041M\_78\_15 wyd. 2 / 29.01.2013

## Lekowrażliwość

| Nazwa antybiotyku               | 1<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| Amoksycylina / Kwas klawulanowy | O ( MIC $\geq$ 32 )               |
| Piperacylina/ Tazobaktam        | O ( MIC $\geq$ 128 )              |
| Cefuroksym                      | O ( MIC $\geq$ 64 )               |
| Imipenem                        | O ( MIC $\geq$ 16 )               |
| Meropenem                       | O ( MIC $\geq$ 16 )               |
| Gentamycyna                     | O ( MIC $\geq$ 16 )               |
| Amikacyna                       | S ( MIC 16 )                      |
| Tobramycyna                     | O ( MIC $\geq$ 16 )               |
| Cefotaksym                      | O ( MIC $\geq$ 64 )               |
| Ciprofloksacyna                 | O ( MIC $\geq$ 4 )                |
| Cefepim                         | O ( MIC $\geq$ 32 )               |
| Kolistyna                       | W ( MIC $\leq$ 0.5 )              |
| Trimetoprim/Sulfametoksazol     | W ( MIC 40 )                      |

Breakpoint dla trimetoprimu  $\leq$  2

R,O - oporny, S,W - wrażliwy, I,Ś - zmniejszona wrażliwość, N-naturalna oporność  
 MIC - Minimalne stężenie hamujące ( $\mu$ g/ml)



# Successful Treatment of Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients Caused by Multiresistant *Klebsiella pneumoniae* Producing New Delhi Metallo-Beta-Lactamase (NDM-1) With Strains Genotyping

P. Wilkowski<sup>a</sup>, M. Ciszek<sup>a,\*</sup>, K. Dobrzaniecka<sup>b</sup>, J. Sańko-Resmer<sup>a</sup>, A. Łabuś<sup>a</sup>, K. Grygiel<sup>c</sup>,  
T. Grochowicki<sup>c</sup>, G. Młynarczyk<sup>b</sup>, and L. Pączek<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Immunology, Transplant Medicine and Internal Diseases, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; <sup>b</sup>Department of Medical Microbiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; and <sup>c</sup>Department of General, Vascular and Transplant Surgery, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

---

## ABSTRACT

Background. *Klebsiella pneumoniae* New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1) strains have recently become a new threat in kidney transplant recipients due to the strains' resistance to almost all antibiotics, including carbapenems.

Leczenie ZUM wywołanych przez *K. pneumoniae* NDM u pacjentów po transplantacji nerek

imipenem – maksymalne dawki oraz

gentamycyna lub / i kolistyna 21-27 dni

następnie fosfomycyna doustnie

2 pacjentów wyleczonych, 3 wrócił z ZUM Kpn NDM po 3 miesiącach

Kotrimoksazol 2 x 960mg przez 3 tygodnie, następnie w dawce 480mg (brak danych jak długo) potem 3 dawki fosfomycyny

Leczyć długo, zakończyć fosfomycyną

# LECZENIE SKOJARZONE –bakterie CPE

- Polimyksyna + karbapenem
- Polimyksyna + tigecyklina
- Polimyksyna + aminoglikozyd
- Polimyksyna + 2 inne antybiotyki

## Niepowodzenia terapii

|                            |                                      |
|----------------------------|--------------------------------------|
| <b>Monoterapia<br/>49%</b> | <b>Politerapia 25%</b>               |
| <b>Kolistyna 73%</b>       | <b>Kolistyna + in.<br/>ant. 29%</b>  |
| <b>Karbapenem<br/>60%</b>  | <b>Karbapenem +<br/>in. ant. 26%</b> |

Lee and Burgess *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2012, 11:32  
<http://www.ann-clinmicrob.com/content/11/1/32>



ANNALS OF CLINICAL  
MICROBIOLOGY AND  
ANTIMICROBIALS

## REVIEW

Open Access

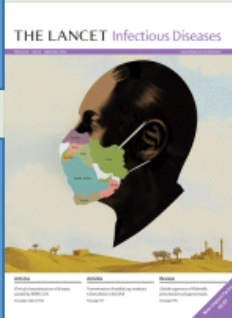
## Treatment of *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports

Grace C Lee<sup>1,2\*</sup> and David S Burgess<sup>3</sup>

### Abstract

The emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs) producing bacteria has become a significant global public health challenge while the optimal treatment remains undefined. We performed a systematic review of published studies and reports of treatment outcomes of KPC infections using MEDLINE (2001–2011). Articles or cases were excluded if one of the following was fulfilled: no individual patient data provided, no treatment regimen specified, no treatment outcome specified, report of colonization, or greater than three antibiotics were used to treat the KPC infection. Data extracted included patient demographics, site of infection, organism, KPC subtype,

|  | Years of collection and origin               | Number of cases | Source of infection  | Overall mortality          | Mortality                           |             |         | Mortality with most frequent combinations   | Mortality with most frequent monotherapy  | Risk factors associated with mortality in multivariable analysis   |
|--|--|-----------------|--|----------------------------|-------------------------------------|-------------|---------|---|---|--|
|  |  |                 |  |                            | Combination treatment               | Monotherapy | p value |   |   |  |
| Tumbarello et al (2012) <sup>133</sup> | 2010–2011, Italy                             | 125             | Unknown (75; 60%), lower respiratory tract (28; 22%), urinary tract (17; 14%), line related (13; 10%), and other (5; 4%)                         | Crude mortality 52%        | kolistyna + tigecyklina             | 25/46 (54%) | 0.002   | Colistin with tigecycline (7/23; 30%), tigecycline with gentamicin (6/12; 50%), and tigecycline with colistin and meropenem (2/16; 13%) | Colistin (11/22; 50%), tigecycline (10/19; 53%), and gentamicin (4/5; 80%)                    | Septic shock at presentation, inadequate empirical therapy, APACHE score, and triple combination therapy |
| Zarkotou et al (2011) <sup>80</sup>    | 2008–2010, Piraeus, Greece                   | 53              | Primary bacteraemia (23; 43%), line related (12; 23%), respiratory tract (7; 13%), urinary tract (6; 11%), soft tissues (4; 8%), and CNS (1; 2%) | 30% attributable mortality | kolistyna + tigecyklina + meropenem | 7/15 (47%)† | 0.001   | Colistin with tigecycline (0/9; 0%) and tigecycline with gentamicin (0/2; 0%)   | Colistin (4/7; 57%), tigecycline (2/5; 40%), gentamicin (0/2; 0%), and carbapenem (1/1; 100%) | Absence of appropriate antimicrobial treatment combination, APACHE score, and age                        |
| Qureshi et al (2012) <sup>114</sup>    | 2005–2009, New York City and Pittsburgh, USA | 41              | Line related (13; 32%), pneumonia (10; 24%), urinary tract (7; 17%), and primary bacteraemia (6; 15%)  | Crude 28 day mortality 16% | karbapenem + kolistyna              | 7/15 (47%)† | 0.01    | Carbapenem with colistin (1/5; 20%) and carbapenem with tigecycline (0/3; 0%)   | Colistin (4/7; 57%), tigecycline (4/5; 80%) and carbapenem (2/4; 50%)                         | Absence of appropriate combination as definitive therapy   |
|  |  |                 |  |                            | karbapenem + tigecyklina            |             |         |   |   |  |



APACHE=acute physiology and chronic health evaluation. \*Only included 35 patients who completed at least 48 h of appropriate antibiotic treatment. †Attributable mortality was assessed during the index hospitalisation. ‡28 day mortality among 34 patients who received definitive therapy.



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

**ScienceDirect**

Current Opinion in  
**Pharmacology**

# Treatment of MDR-Gram negative infections in the 21st century: a never ending threat for clinicians

Pierluigi Viale, Maddalena Giannella, Sara Tedeschi and Russell Lewis



The spread of antimicrobial resistance among Gram negative bacteria has dramatically reduced the current therapeutic opportunities and hampered the perspectives of drug discovery pipeline. Several unmet needs concerning the optimal therapeutic approaches to severe infections caused by the leading multi-drug-resistant GNB are still unresolved, mainly in relationship with the difficulty in the design of prospective comparative studies. Therefore a perspective of how the main resistance patterns and the related infections

severe infections caused by ESBL-producing organisms [1–5,6<sup>\*\*</sup>]. However, increased carbapenem use has led to the emergence and spread of carbapenem resistant strains frequently carrying genetic determinants of cross-resistance to many other anti-GNB antibiotics. Since few new antibacterials are in development, the targeted use of existing drugs is essential. Unfortunately, the role of other agents in the treatment of ESBL producers is still poorly defined [7,8<sup>\*\*</sup>].



Śmiertelność 40-80% - monoterapia

Śmiertelność 0-40% - politerapia

Nadal nie ma jednoznacznego stanowiska jaka kombinacja leków jest optymalna

Wysokie dawki karbapenemów korelują z lepszym wynikiem leczenia

MIC karbapenemów  $\leq 8$  mg/L (30% izolatów)

|           | S $\leq$ | R $>$ |
|-----------|----------|-------|
| Imipenem  | 2        | 8     |
| Meropenem | 2        | 8     |



# Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study

*Belén Gutiérrez-Gutiérrez\*, Elena Salamanca\*, Marina de Cueto, Po-Ren Hsueh, Pierluigi Viale, José Ramón Paño-Pardo, Mario Venditti, Mario Tumbarello, George Daikos, Rafael Cantón, Yohei Doi, Felipe Francisco Tuon, Ilias Karaiskos, Elena Pérez-Nadales, Mitchell J Schwaber, Özlem Kurt Azap, Maria Souli, Emmanuel Roilides, Spyros Pournaras, Murat Akova, Federico Pérez, Joaquín Bermejo, Antonio Oliver, Manel Almela, Warren Lowman, Benito Almirante, Robert A Bonomo, Yehuda Carmeli, David L Paterson, Alvaro Pascual, Jesús Rodríguez-Baño, and the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators†*

## Summary

*Lancet Infect Dis* 2017;  
17: 726–34

Published Online  
April 22, 2017

<http://dx.doi.org/10.1016/>

**Background** The best available treatment against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) is unknown. The objective of this study was to investigate the effect of appropriate therapy and of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections (BSIs) due to CPE.

# Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial



*Mical Paul, George L Daikos, Emanuele Durante-Mangoni, Dafna Yahav, Yehuda Carmeli, Yael Dishon Benattar, Anna Skiada, Roberto Andini, Noa Eliakim-Raz, Amir Nutman, Oren Zusman, Anastasia Antoniadou, Pia Clara Pafundi, Amos Adler, Yaakov Dickstein, Ioannis Pavleas, Rosa Zampino, Vered Daitch, Roni Bitterman, Hiba Zayyad, Fidi Koppel, Inbar Levi, Tanya Babich, Lena E Friberg, Johan W Mouton, Ursula Theuretzbacher, Leonard Leibovici*

## Summary

**Background** Colistin–carbapenem combinations are synergistic in vitro against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. We aimed to test whether combination therapy improves clinical outcomes for adults with infections caused by carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Gram-negative bacteria.

*Lancet Infect Dis* 2018;  
18: 391–400

Published Online  
February 15, 2018

kolistyna vs. kolistyna plus meropenem

badanie z randomizacją / 406 pacjentów (312/ 77% *Acinetobacter*)

kolistyna 9 mln – dawka pierwsza, kolejne 4,5 mln x 2

vs.

kolistyna j.w. plus meropenem 2g x 3 (wlewy przedłużone – 3 godz.)

Dla zakażeń wywołanych przez *A. baumannii* brak istotnych statystycznie różnic co do wyników leczenia 1 lub 2 antybiotykami, w czasie terapii skojarzonej częściej występowały biegunki

+ / ---

ceftazydym +  
awibaktam  
Zavicefta

# Ceftazydym/Avibaktam vs. Aztreonam/Avibaktam

Activity of Avibactam with Ceftazidime or Aztreonam

TABLE 3 Comparative susceptibilities of carbapenemase-producing Gram-negative bacilli to various antimicrobials

| Antimicrobial <sup>a</sup>                                       | % susceptibility with resistance mechanism shown (total no. of isolates) |          |                   |          |         |         |         |
|--|--|----------|-------------------|----------|---------|---------|---------|
|  | KPC (108)  | NDM (32) | OXA-48 group (14) | IMP (11) | IMI (5) | VIM (4) | SME (3) |
| <b>β-Lactams and β-lactam-β-lactamase inhibitor combinations</b> |  |          |                   |          |         |         |         |
| ATM  | 2  | 9        | 14                | 18       | 100     | 100     | 0       |
| AZA  | 100  | 94       | 100               | 100      | 100     | 100     | 100     |
| CAZ  | 7  | 0        | 14                | 0        | 80      | 0       | 67      |
| CZA  | 100  | 0        | 93                | 9        | 100     | 0       | 100     |
| CRO <sup>b</sup>   | 1  | 0        | 14                | 0        | 100     |         | 67      |
| FEP <sup>c</sup>   | 2  | 0        | 14                | 0        | 80      | 0       | 33      |
| ETP <sup>b</sup>   | 2  | 0        | 7                 | 0        | 0       |         | 0       |
| MEM  | 5  | 0        | 43                | 36       | 20      | 0       | 0       |
| TZP  | 1  | 0        | 0                 | 27       | 100     | 0       | 67      |
| MEC <sup>b</sup>   | 0  | 16       | 43                | 18       | 100     |         | 33      |
| <b>Aminoglycosides</b>   |  |          |                   |          |         |         |         |
| GEN  | 63   | 16       | 36                | 0        | 80      | 0       | 100     |
| TOB  | 9  | 9        | 36                | 9        | 80      | 0       | 100     |
| AMK  | 51   | 41       | 43                | 82       | 100     | 0       | 100     |
| <b>Fluoroquinolones</b>  |  |          |                   |          |         |         |         |
| LVX  | 11   | 13       | 14                | 36       | 100     | 0       | 100     |
| CIP  | 10   | 0        | 7                 | 18       | 80      | 0       | 67      |
| <b>Other antimicrobial agents</b>                                |  |          |                   |          |         |         |         |
| SXT <sup>b</sup>   | 21   | 9        | 14                | 45       | 80      |         | 100     |