

Szpitalne zapalenie płuc o etiologii *Klebsiella pneumoniae* u dorosłych
Hospital-acquired pneumonia with aetiology of *Klebsiella pneumoniae* in adults

Mgr farm. Małgorzata Świerkowska

Opiekun specjalizacji: dr n. farm. Łukasz Hońdo

Streszczenie: Leczenie szpitalnych zakażeń płuc o etiologii *Klebsiella pneumoniae* jest coraz większym wyzwaniem dla klinicystów w Polsce i na świecie. ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) alarmuje o zwiększającej się oporności tego gatunku na karbapenemy, a także coraz bardziej rozpowszechnione występowanie szczepów hiperwirulentnych, powodujących ciężkie zakażenia u skądinąd zdrowych osób.

Szereg różnych czynników zjadliwości min. lipopolisacharyd i jego modyfikacje, pile czy siderofory umożliwiają szybkie wytworzenie oporności na źle dobrany lub zastosowany w dawce nie umożliwiającej osiągnięcia efektu terapeutycznego antybiotyków. *K. pneumoniae* wytwarza karbapenemazy sklasyfikowane według dwóch systemów. Klasyfikacja wg. Bush i Jacoby obejmuje szybkość z jaką karbapenemazy hydrolizują pierścień β -laktamowy, natomiast klasyfikacja wg. Ambler szereguje karbapenemazy ze względu na miejsce aktywne. Wyróżniamy karbapenemazy posiadające w centrum aktywnym serynę (klasa A i D) oraz posiadające w centrum aktywnym jony cynku (klasa B). W Polsce za największą część zakażeń są odpowiedzialne szczepy wytwarzające karbapenemazy klasy B, zwiększa się również odsetek zakażeń powodowanych przez szczepy wytwarzające karbapenemazy klasy A.

HAP (*Hospital acquired pneumonia*) i VAP (*Ventilator acquired pneumonia*) czyli szpitalne i odrespiratorowe zapalenia płuc, są drugą najczęstszą przyczyną zwiększonej śmiertelności w Oddziale Intensywnej Terapii. Ze względu na trudną penetrację do płynu pęcherzykowego, terapia monitorowana stężeniami leku w tych zakażeniach może przysparzać trudności. Największy problem stanowią zakażenia MDR, ponieważ na dzień dzisiejszy nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących terapii (o sile rekomendacji w skali 1A-1C). Zwykle stosuje się połączenia kolistyny z co najmniej dwoma antybiotykami o innym mechanizmie działania. Duże nadzieje na skuteczną walkę z zakażeniami powodowanymi przez *K. pneumoniae* budzą nowe połączenia antybiotyków z inhibitorami karbapenemaz: meropenem z waborbaktamem, ceftazydym z awibaktamem oraz połączenie, które jest obecnie w fazie badań klinicznych -aztreonam z awibaktamem. Niestety, póki co, są one kosztowne i nie każdy szpital może sobie pozwolić na włączenie tych antybiotyków do farmakoterapii pacjentów. Współpraca lekarzy ze specjalistami min. z farmacji klinicznej i diagnostyki pozwala na najbardziej odpowiednie dopasowanie antybiotyku, jego dawki i czasu trwania infuzji tak, by skutecznie eradykować patogeny i skrócić czas hospitalizacji pacjenta.

Słowa kluczowe: MDR, *Klebsiella pneumoniae*, szpitalne zapalenie płuc, profil PK/PD, farmacja kliniczna

Abstract: For clinicians in Poland and worldwide, treating hospital associated pneumonia of *Klebsiella pneumoniae* aetiology, is a rising challenge. The ECDC alarms about rising resistance for carbapenems and more common dissemination of hypervirulent strains, which provoke heavy infections among healthy people.

Number of different virulence factors i.a. lipopolysaccharide and its modifications, piles or siderofores, enables swift rise of antibiotic resistance for antibiotic badly chosen or used in dose which not allow to reach adequate antimicrobial effect. *K. pneumoniae* products carbapenemases which are classified according to two systems. According to Bush and Jacoby's classification, carbapenemases are divided by rate to hydrolise β -lactam ring, whereas Ambler's classification is based on active site. We distinguish between serine carbapenemases (class A and D) and these having zinc ion in active site (class B). In Poland strains which product class B carbapenemases are responsible for most infections, furthermore, percentage of infections caused by strains which product class A carbapenemases is rising.

HAP (*Hospital acquired pneumonia*) and VAP (*Ventilator acquired pneumonia*) is second most common reason of increased mortality in ICU. Drug monitoring therapy may cause hardship, for its difficult follicular fluid penetration. The greatest problem are MRD infections, since to this day there are no unequivocal recommendations for therapy (with strength of recommendation graded 1A-1C). Combinations of colistin with two antibiotics with different mechanism of action have been used most commonly. New combinations of antibiotics with carbapenemase inhibitors such as: meropenem with vaborbactam, ceftazidime with avibactam, and combination which has been in clinical study – aztreonam with avibactam, rise high expectations of combating *K. pneumoniae* infections. Unfortunately, so far, these are costly and not every hospital can afford to include these antibiotics in patient's pharmacotherapy. Clinicians cooperation with other specialist, by example clinical pharmacists and microbiology experts allows selecting proper antibiotic, it's dose and infusion time in order to successfully eradicate pathogens and shorten patient hospitalisation.

Key words: MDR, *Klebsiella pneumoniae*, hospital acquired pneumonia, PK/PD profile, clinical pharmacy

Wstęp

Bakterie z gatunku *Klebsiella pneumoniae* to gram ujemne pałeczki należące do rodziny *Enterobacteriaceae*. Wchodzą w skład flory fizjologicznej, kolonizują przewód pokarmowy człowieka i czasem mogą powodować trudne do wyleczenia infekcje, takie jak zapalenia płuc czy odmiedniczkowe zapalenie nerek. Według danych ECDC w latach 2007-2015 śmiertelność związana z zakażeniami o etiologii *K. pneumoniae* opornej na karbapenemy zwiększyła się sześciokrotnie. Zakładając że obecne trendy w antybiotykoterapii zostaną utrzymane, szacowany odsetek szczepów *K. pneumoniae* opornych na karbapenemy będzie się utrzymywał na poziomie 59% do 2030 roku. [1]

W Polsce, wg danych z 2017 roku, odsetek izolatów *K. pneumoniae* opornych na cefalosporyny III generacji wynosi 63%, na fluorochinolony 66,3%, a izolatów MDR (*multi-drug resistant*: bakterii opornych jednocześnie na aminoglikozydy, fluorochinolony oraz cefalosporyny III generacji) 52,6%. [2] Z danych ECDC dotyczących Polski można wywnioskować, że odsetek izolatów *K. pneumoniae* opornych na karbapenemy rośnie i w 2018 roku wynosi 8,1%. Udowodniono również, że bakterie z gatunku *Klebsiella pneumoniae* wytwarzające karbapenamazę KPC powodują zakażenia których śmiertelność wynosi 41%. [3] Zwiększa się również zasięg występowania szczepów hiperwirulentnych, (bakterii posiadających większą niż zwykle zdolność do namnażania się, infekowania i uszkodzania tkanek organizmu) które mogą powodować ciężkie infekcje nawet u zdrowych osób.

Cechą wyróżniającą tą bakterię spośród innych należących do rodziny *Enterobacteriaceae* jest możliwość hydrolizy eskuliny do eskuletyny i glukozy. [4] *K. pneumoniae* wytwarza różne czynniki zjadliwości min. polisacharydową otoczkę, pile (fimbrie biorące udział w procesie koniugacji), lipopolisacharyd (LPS), siderofory (związki chelatujące jony żelaza) oraz elastazy (enzymy hydrolizujące wiązania peptydowe). Otoczką bakteryjną składa się z warstwy polisacharydów o dużej masie cząsteczkowej, której gęstość determinuje wirulencję. [5]

Czynniki zjadliwości

Polisacharydy otoczkowe posiadają antygeny O (należące do serotypu O) i antygeny K (należące do serotypu K). Antygeny należące do serotypów O znajdują się na zewnętrznej stronie lipopolisacharydu bakteryjnego, natomiast antygeny K są częścią polisacharydowej otoczki bakteryjnej o charakterze kwasowym, która ma zdolność hamowania fagocytozy. Za infekcję u człowieka najczęściej odpowiada serotyp O1, a w mniejszym stopniu serotypy O2 i O3. Wśród zakażeń krwiopochodnych najczęściej izolowane są izolaty należące do serotypu O3. [6] Do tej pory oznaczono 8 typów antygenów O i 79 typów antygenów otoczek polisacharydowych. [7] Serotypy K1, K2 i K21 są najbardziej rozpowszechnione u ludzi. Za zakażenia szpitalne odpowiadają najczęściej pałeczki serotypów K2, K3 i K21 [8] Według prowadzonych badań eksperymentalnych na myszach, serotypy K1, K2, K4 i K5 należą do najbardziej wirulentnych. [9] Serotyp K2 powoduje głównie pozaszpitalne zapalenia płuc i jest najczęściej izolowanym serotypem z dróg oddechowych w Europie. [10]

Pile typu 1 odpowiadają za przyleganie bakterii do powierzchni, np. śluzówki czy pęcherzyków płucnych, natomiast siderofory absorbują jony żelaza potrzebne do dalszego wzrostu bakterii.

Wnikając do organizmu bakteria aktywuje układ dopełniacza przez co białka na powierzchni komórki bakteryjnej ulegają dezintegracji. Białka te mogą być usunięte przez układ immunologiczny gospodarza np. na drodze fagocytozy. Aktywacja układu dopełniacza może przebiegać na różne sposoby. W klasycznym mechanizmie aktywacji komplementarne białko C1q rozpoznaje kompleks antygen-przeciwciało i uruchamia tworzenie enzymów konwertujących białko C3 w C3b, które z kolei łączy się kowalencyjnie na powierzchni *K. pneumoniae*. [5] Klasyczną aktywację dopełniacza inicjują lipopolisacharydy i zewnętrzne białka błony komórkowej (OMP's). Białko OmpK36 aktywuje drogę klasyczną w sposób niezależny od przeciwciał łącząc się z białkiem C1q. W drugim mechanizmie inicjacja tworzenia konwertazy białka C3 odbywa się za pomocą lektyn takich jak MBL (*Mannose-Binding Lectin*), które wiążą się z sacharydami. Trzeci mechanizm polega na wzmocnieniu przekształcania białka C3 w C3b i kumulacji produktu by potem aktywacja dopełniacza mogła przebiec na jeden z wyżej wymienionych sposobów. Rozpoznając białko C3b bakterii, układ dopełniacza inicjuje fagocytozę. Odkładanie białka C3b aktywuje również powstanie konwertazy białka C5, która rozszczepia je do białka C5b. Doprowadza to do powstania kompleksu atakującego błonę - MAC (*membrane attacking complex*), który działa bakteriobójczo na bakterie G(-). Skład otoczki polisacharydowej często ulega modyfikacji, utrudniając działanie bakteriobójcze kompleksom takim jak MAC (*Membrane Attack Complex*). Szczepy serotypu K2 nie posiadają mannobiozy lub ramnobiozy, przez co przyłączenie lektyn jest niemożliwe i układ dopełniacza nie ulega aktywacji.

Gdy kompleksy MAC przedostaną się przez otoczkę i docierają do zewnętrznej błony komórkowej bakterii, ich głównym celem ataku staje się lipopolisacharyd. Składa się on z antygeny O (wykazującego dużą zmienność w strukturze), który jest przyłączony do lipidu A za pomocą rdzenia polisacharydowego. Bakterie G(-) mają zdolność do modyfikacji lipopolisacharydu dzięki czemu dobrze dostosowują się do warunków środowiska. Szczepy *K. pneumoniae* potrafią wydłużyć antygen O, w wyniku czego powstaje lipopolisacharyd o dużej masie cząsteczkowej, uważany za mniej podatny na działanie antybiotyków. [5]

Mechanizmy oporności

Pałeczki *K. pneumoniae* są naturalnie odporne na penicyliny. [8] W szpitalach występują szczepy wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym spektrum (*Extended Spectrum Beta-Lactamase*), AmpC (chromosomalna cefalosporynaza AmpC) lub karbapenemazy. ESBL są kodowane przez geny znajdujące się na plazmidach lub na chromosomach, natomiast karbapenemazy są kodowane przez geny znajdujące się na transpozonach i plazmidach. [8] Występujące u *K. pneumoniae* beta-laktamazy i karbapenemazy (wg. Ambler, na podstawie [8]) przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1 Distribution of carbapenemases and β -lactamases in *K. pneumoniae*.

Podział karbapenemaz i β -laktamaz występujących u *K. pneumoniae*. [8]

Klasa	Miejsce aktywne	Typ (z przykładowymi enzymami)	Substraty	Przykładowe aktywne antybiotyki
A	seryna	ESBL(pochodne TEM i SHV2, CTX-M)	wszystkie antybiotyki z grupy penicylin+ cefalosporyny I generacji	karbapenemy
		karbapenemazy (KPC-1, KPC-2,KPC-3)	Wszystkie beta-laktamy+karbapenemy	meropenem+waborbaktam
B	jony Zn^{2+}	metalo-beta-laktamazy (MBL)	beta-laktamy (bez monobaktamów)	aztreonam (w skojarzeniu z awibaktamem)
D	seryna	oksacylinazy (OXA-1, OXA-10)	penicyliny, cefalosporyny I i II generacji	ceftazydym+awibaktam (niektóre szczepy OXA 48)
		karbapenemazy (OXA 48)	karbapenemy	

Wzrost występowania szczepów wytwarzających mechanizmy oporności wynika z nadużywania antybiotyków, w szczególności cefalosporyn III generacji i karbapenemów. W Polsce dominują szczepy *Klebsiella pneumoniae* wytwarzające metalo-beta-laktamazy (*Metallo- β -lactamase*), w szczególności NDM (*New Delhi Metallo- β -lactamase*), których to najwięcej wyizolowano w województwie mazowieckim. Zwiększa się również liczba odnotowanych przypadków zakażeń wywołanych przez szczepy wytwarzające enzymy KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) i OXA-48 (*Oxacillinase-48*) [11], nie mniej jednak można się spodziewać, że po zakończeniu pandemii Covid-19 te proporcje ulegną zmianie, między innymi w związku z powszechnym zjawiskiem nadużywania antybiotyków w zakażeniach koronawirusowych. [12]

Metallo- β -laktamazy mają w centrum aktywnym kation Zn^{2+} , który aktywnie uczestniczy w hydrolizie pierścienia β -laktamowego. Jedną z najbardziej rozpowszechnionych MBL oprócz VIM (*verona imipenemase*) i IMP (*imipenemase*) jest NDM-1, która została odkryta w Azji i stopniowo rozprzestrzeniła się na inne kontynenty. NDM-1 różni się strukturalnie od innych karbapenemaz MBL. Większość karbapenemaz NDM-1 wytwarza jednocześnie inne mechanizmy oporności, między innymi: cefalosporynazy AmpC, beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL), inne karbapenemazy (np. OXA-48), czy rybosomalne metylotransferazy, tym samym sprawiając trudność w doborze skutecznej antybiotykoterapii. Karbapenemazy MBL w tym NDM-1 pozostają w większości wrażliwe na monobaktamy, tygecyklinę, kolistynę i fosfomicynę, jednak nie zaleca się ich stosowania w monoterapii. [13] [14] [15]

Karbapenemazy KPC są wytwarzane prawie wyłącznie przez *K. pneumoniae*. Wyróżniamy 13 typów karbapenemaz, wśród których najczęściej izolowane są KPC-2 i KPC-3 przenoszone przez gen *bla_{KPC}*. Hydrolizują one wszystkie beta-laktamy łącznie z aztreonamem. [13] [14] [15]

Główną karbapenemazą klasy D odpowiadającą za zakażenia szpitalne jest OXA-48 przenoszona przez gen *bla_{OXA-48}*. Karbapenemazy OXA-48 hydrolizują w znacznym stopniu cefalosporyny o szerokim spektrum, natomiast cechą wyróżniającą OXA-48 spośród innych jest względnie słaba zdolność do hydrolizy karbapenemów, co pozostawia więcej opcji terapeutycznych. Występują endemicznie w Turcji oraz kilku innych krajach Europy. [15]

Coraz częściej bakterie wytwarzają dwie lub więcej karbapenemaz, przyczyniając się do niepowodzeń w terapii. Mogą także czynnie usuwać antybiotyki za pomocą pomp effluksowych, co zwiększa ich oporność min. wobec beta-laktamów, chinolonów czy tetracyklin. [5]

Szczepy hiperwirulentne

Po raz pierwszy szczep hiperwirulentny *K. pneumoniae* (HvKp) wyizolowano z ropnia wątroby u pacjenta w Azji. Kolonizuje on przewód pokarmowy i łatwo przenosi się do innych narządów, nierzadko wywołując choroby nawet u zdrowych osób. Do narządów najczęściej infekowanych przez ten szczep należą min. płuca i ośrodkowy układ nerwowy. Zakażenie HvKp wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością i w przypadku bakteriemii wynosi 35%. [16]

Klasyfikacja zapaleń płuc

Bakteryjne zapalenia płuc, czyli z definicji stan zapalny miąższu płuc wywołany przez bakterie, można podzielić ze względu na miejsce i czas na pozaszpitalne (*Community-acquired pneumonia* - CAP), szpitalne (*Hospital-acquired pneumonia* - HAP) występujące po 48 godzinach od przyjęcia do szpitala i odrespiratorowe (*Ventilator associated pneumonia* - VAP) które występuje po 48h od zaintubowania. Pozaszpitalne zapalenia płuc klasyfikuje się ze względu na nasilenie objawów na ciężkie i nieciężkie. Zakażenia nieciężkie są leczone ambulatoryjne i zwykle są wywoływane przez inne gatunki bakterii niż *Klebsiella pneumoniae*. Zakażenia ciężkie wymagają hospitalizacji, a do oceny ich ciężkości można zastosować skalę CURB-65. Z kolei HAP i VAP można podzielić na wczesne (występujące do 5 doby hospitalizacji) i późne (po 5 dobie hospitalizacji). [17]

Diagnostyka zapaleń płuc u dorosłych

Kryteria rozpoznania pozaszpitalnego zapalenia płuc [18]:

- badanie obrazowe płuc (RTG lub TK lub pomocniczo USG)
- występująca gorączka $> 38,3^{\circ}\text{C}$ bez innej uchwytnej przyczyny
- stwierdzenie leukopenii/leukocytozy
- pogorszenie wymiany gazowej (oceniane na podstawie gazometrii krwi tętniczej)
- *tachypnoe*, kaszel, duszność, zmiany osłuchowe
- pojawienie się ropnej plwociny lub zmianę jej charakteru na ropny

Według definicji ECDC u pacjentów bez współistniejących chorób kardiologicznych lub chorób płuc, wystarczy wykonanie jednego badania obrazowego. U pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami płuc lub schorzeniami kardiologicznymi wymagane są 2 seryjne badania obrazowe płuc do postawienia diagnozy. [19]

Po przyjęciu pacjenta do szpitala należy wykluczyć etiologię wirusową zapalenia płuc i wykonać test PCR w kierunku grypy lub COVID-19 (w okresie pandemii). Zaleca się również przeprowadzenia badania oznaczenia antygeny *Legionella pneumophila* oraz *Streptococcus pneumoniae* w moczu. [17] W przypadku szpitalnych zapaleń płuc pomocne są próbki wydzieliny z dróg oddechowych. Preferowane są metody bronchoskopowe- płukanie oskrzelikowo-pęcherzykowe (*Bronchoalveolar lavage*-BAL) lub w przypadku VAP, pobieranie aspiratu ze światła tchawicy z posiewem ilościowym lub półilościowym. Można też pobrać plwocinę lub aspirat z tchawicy bez posiewu ilościowego, jednak te materiały są zanieczyszczone florą górnych dróg oddechowych, co utrudnia ustalenie etiologii. Dodatkową opcją diagnostyczną może być wykonanie preparatu bezpośredniego materiału z dróg oddechowych, aczkolwiek jest to przydatne jedynie jeżeli chcemy wykluczyć zakażenie ziarniakami G(+) u pacjentów z VAP. Progi diagnostyczne dla wydzieliny z dróg oddechowych wg. ECDC wynoszą odpowiednio:

- BAL $>10^4$ CFU/ml
- biopsja szczoteczkowa $>10^3$ CFU/ml
- aspirat ilościowo $>10^6$ CFU/ml [19]

Kryteria rozpoznania szpitalnego zapalenia płuc obejmują [18]:

- 1) Progresję istniejących nacieków lub pojawienie się nowych nacieków w płucach
- 2) Obecność 2 z 3 kryteriów klinicznych:
 - a. temperatura $>38^{\circ}\text{C}$
 - b. leukocytoza/leukopenia
 - c. ropna plwocina lub zmiana jej charakteru na ropny
 - d. pogorszenie wymiany gazowej

- 3) U pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, z ryzykiem wystąpienia zakażenia bakteriami MDR lub z podejrzeniem VAP należy pobrać oprócz próbek z dróg oddechowych pobranych inwazyjnie lub nieinwazyjnie również posiewy z krwi i płwocinę.

Rozpoznanie szpitalnego zapalenia płuc powinno się opierać na powyższych kryteriach klinicznych, nie na stężeniu białka c-reaktywnego (*C-reactive protein*-CRP) lub PCT (prokalcytoniny). Stężenie prokalcytoniny może być pomocne w ocenie skuteczności wprowadzonego leczenia. Po 48-72h powinno się ocenić zasadność wprowadzonej antybiotykoterapii empirycznej. Śmiertelność w szpitalnych zapaleniach płuc wynosi 30-50%. [17] [18]

Badania obrazowe są złotym standardem w ustaleniu rozpoznania, natomiast na ich podstawie nie można jednoznacznie wnioskować czy jest to zapalenie płuc o etiologii bakteryjnej. Wyjątkiem może być jedynie zapalenie płuc o etiologii *Pneumocystis jirovecii*, które daje charakterystyczny obraz tzw. „mlecznej szyby”, ale i w tym przypadku należy wykluczyć zakażenie COVID-19. Co ciekawe, zapalenie płuc o etiologii *K. pneumoniae* może powodować zgorzel płucną wtórną do zatorowości płucnej u pacjentów immunokompetentnych, a także obrzęk płatów płuc. [20]

Leczenie HAP i VAP u dorosłych pacjentów

Za 80% HAP i VAP odpowiedzialne są głównie: *Staphylococcus aureus* (*methicillin susceptible*-MSSA i *methicillin resistant*-MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*. Te same patogeny są odpowiedzialne za większość zapaleń płuc w polskich oddziałach OIT, a HAP/VAP są drugą najczęstszą przyczyną zwiększonej śmiertelności na Oddziałach Intensywnej Terapii. Śmiertelność w OIT wynosi w przybliżeniu 70% dla HAP. [21] [22] Wczesne szpitalne i odrespiratorowe zapalenia płuc są powodowane zwykle przez te same mikroorganizmy które są odpowiedzialne za pozaszpitalne zapalenie płuc. Należą do nich szczepy *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* i *Hemophilus influenzae*. Późne HAP i VAP są powodowane głównie przez pałeczki *Enterobacteriaceae* w tym *K. pneumoniae*, a także *S. aureus*. Zakażenia płuc o etiologii *K. pneumoniae* w większości dotyczą późnych HAP i VAP, nie mniej jednak istnieją czynniki ryzyka predysponujące do wcześniejszego wystąpienia pneumonii *K. pneumoniae* takie jak alkoholizm czy wcześniejsza kolonizacja tym patogenem. [21]

Antybiotykoterapia empiryczna wczesnych HAP i VAP powinna być oparta na lokalnej mapie mikrobiologicznej [20] [21], w przeciwnym wypadku zwiększa się presję selekcyjną na patogeny dominujące w szpitalu. Zaleca się też klasyfikowanie pacjentów według przynależności do konkretnej grupy ryzyka. [21] Powinno się również ustalić odsetek zakażeń *Staphylococcus aureus* MRSA w szpitalu. [20] [21]

Do grupy HAP/VAP niskiego ryzyka zaliczamy [21]:

- HAP/VAP do 5 doby po przyjęciu
- brak objawów wstrząsu septycznego
- brak czynników ryzyka zakażenia MDR, w tym pobyt w oddziale z niskim odsetkiem występowania MDR < 25%

W takim przypadku można podać antybiotyki o aktywności wobec *P. aeruginosa* i obejmujący 90% występujących pałeczek G(-) w OIT taki jak: piperacylina z tazobaktamem 4,5g co 6h, ceftazydym 2g co 8h, cefepim 2g co 8h, imipenem+cylastatyna 500mg co 6h lub 1g co 8h, meropenem 1-2g co 8h, lewofloksacyna 500mg co 12h lub 750mg co 24h, cyprofloksacyna 400mg co 8h. [15]

Do grupy HAP/VAP wysokiego ryzyka zaliczamy [21]:

- pacjentów we wstrząsie septycznym i/lub
- obecność czynników ryzyka infekcji MDR (choroby współistniejące np. POChP)
- wcześniejszą antybiotykoterapię pacjenta i pobyt w szpitalu dłuższy niż 5 dni
- pacjentów skolonizowanych szczepami MDR

Ryzyko wystąpienia infekcji powodowanej przez MDR rośnie wraz z czasem pobytu na OIT. W leczeniu empirycznym HAP/VAP wysokiego ryzyka powinno się włączyć antybiotyk o szerokim spektrum, które obejmuje > 90% pałeczek G(-) występujących w OIT i posiada w swoim spektrum *P. aeruginosa*. W HAP/VAP ze wstrząsem septycznym powinno się rozważyć podanie dwóch antybiotyków o różnym mechanizmie działania na bakterie G(-). [15]

W przypadku gdy odsetek szczepów *S. aureus* MRSA jest większy niż 20%, odsetek ten jest nieznany lub z historii choroby pacjenta można ustalić że był on wcześniej zakażony MRSA, należy rozważyć włączenie do leczenia wankomycyny (w dawce inicjującej 25-30 mg/kg rzeczywistej masy ciała, następnie 15 mg/kg rzeczywistej masy ciała co 8/12/24h w zależności od funkcji nerek, następnie należy prowadzić terapię monitorowaną stężeniami leku) lub linezolidu (w dawce 600mg co 12h). O ile to możliwe, należy ograniczyć empiryczne stosowanie kolistyny. Dawki kolistyny powinny być wysokie (t.j. 9 mln j.m. dawka inicjująca następnie 9mln j.m. dawka podtrzymująca w 2-3 dawkach i jednocześnie nebulizacje 2mln j.m. co 8h) ze względu na to że jej profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny (PK/PD), podobnie jak wankomycyny, to stosunek pola pod krzywą wolnej frakcji leku od MIC - fAUC/MIC. W żadnym przypadku nie należy podawać antybiotyków aminoglikozydowych w monoterapii. Optymalnie antybiotyki te powinny być podawane w skojarzonej terapii celowanej np. z antybiotykiem β -laktamowym (gentamycyna 5-7mg/kg idealnej masy ciała co 24h, tobramycyna 5-7mg/kg idealnej masy ciała co 24h, amikacyna 20-30 mg/kg idealnej masy ciała co 24h, następnie prowadzić terapię monitorowaną stężeniami leku w surowicy). [23] [17] [21] Po ustaleniu etiologii zapalenia płuc należy prowadzić terapię celowaną w miarę możliwości deeskalując terapię. Czas antybiotykoterapii w większości przypadków wynosi 7-8 dni, natomiast w niektórych przypadkach np. leczenia pacjentów immunoniekompetentnych, obecności ropniaka opłucnej, martwiczego zapalenia płuc a także zakażeń powodowanych przez bakterie atypowe, *S. aureus* lub szczepy MDR, antybiotykoterapia może być wydłużona. [23] [24]

Najwięcej trudności w leczeniu sprawiają zakażenia bakteriami wielolekoopornymi MDR (*multi-drug resistant*) lub opornymi na wszystkie antybiotyki PDR (*pan-drug resistant*). Do tej pory nie ma silnych zaleceń co do metod leczenia tych zakażeń, można się wspierać głównie badaniami retrospektywnymi lub opiniami ekspertów. W tabeli 2 przedstawiono możliwe opcje terapeutyczne dla szczepów *K. pneumoniae* wytwarzających karbapenemazy.

Tabela 2 Antibiotics used in treating CRE infections and it's properties.

Antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń CRE oraz ich właściwości. (14,15,27-41)

Typ karbapenemazy	Aktywny antybiotyk/ połączenia antybiotyków	PK/PD antybiotyku	Potencjalne interakcje	Dawkowanie (prawidłowa funkcja nerek)	Uwagi
KPC (KPC1, KPC2, KPC3)	meropenem+waborbaktam	T/MIC dla meropenemu	kwas walproinowy - zmniejszenie stężenia probenecyd - zwiększenie stężenia meropenemu [36]	2g/2g i.v. wlew 3h co 8h przez 7-14 dni [36]	w badaniu klinicznym TANGO 2 wykazano przewagę nad <i>Best Available Therapy</i> (BAT) [28]
		fAUC/MIC dla waborbaktamu			
	ceftazydym+awibaktam	T/MIC	probenecyd może zmniejszać wydalania awibaktamu [32]	2g+0,5g i.v. wlew 2h co 8h [32]	przy fenotypie KPC3 duże ryzyko niepowodzenia terapii ze względu na oporność przenoszoną przez gen bla _{KPC-3} [27]
	imipienem+cylastatyna+relebaktam	T/MIC dla imipenemu z cylastatyną	kwas walproinowy - zmniejszenie stężenia gancyklowir- zwiększone ryzyko drgawek [31]	0,5g+0,5g+0,25g i.v. infuzja 30 min co 6h [31]	uwaga na zwiększone ryzyko drgawek w porównaniu do meropenemu (dotyczy imipenemu) [31]
		AUC>MIC dla relebaktamu			
	cefepim+zidebaktam	T/MIC	nieznane	2g+1g co 8h 60 min i.v. [30]	wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych, aktywność <i>in vitro</i> wobec wszystkich karbapenemaz [30]
	kolistyna w skojarzeniu z 1 lub 2 antybiotykami	fAUC/MIC	podawanie jednocześnie amfoterycyny B, aminoglikozydów, wankomycyny	9 mln j.m. i.v. podawane w 2-3 dawkach podzielonych [15]	należy podać dawkę inicjującą 9 mln j.m., a także nebulizację z kolistyny 2 mln j.m. co 8h [15]

			zwiększa nefrotoksyczność [38]		
	gentamycyna w skojarzeniu z innymi antybiotykami	C _{max} /MIC	podawanie jednocześnie z: amfoterycyną B, cisplatyną, cyklosporyną, NLPZ, wankomycyną i kontrastem zwiększa nefrotoksyczność podawanie razem z furosemidem: ototoksyczność [38]	5-7 mg/kg idealnej masy ciała i.v. co 24h [15]	wiele potencjalnych interakcji, konieczność stosowania w skojarzeniu [15]
	tygocyklina w skojarzeniu z innymi antybiotykami	AUC ₂₄ /MIC	takrolimus, warfaryna - zwiększenie stężenia, obniża stężenie digoksyny [38]	200 mg i.v. dawka inicjująca, następnie 100mg co 12g (niektóre źródła podają 400mg i.v. dawka inicjująca, następnie 200mg co 12h) [15]	UWAGA potrzeba bardzo wysokich dawek w leczeniu zapalenia płuc, zwiększona śmiertelność w leczeniu HAP, VAP [38] [39] [40]
	fosfomycyna w skojarzeniu z innymi antybiotykami	AUC/MIC dla <i>Enterobacteriaceae</i>	równoczesne podawanie z probenecydem zmniejsza klirens nerkowy fosfomycyny [38]	24g i.v. w dawkach podzielonych co 8-6h [15]	duży potencjał generowania oporności, konieczność stosowania w skojarzeniu, na skuteczność wskazują symulacje Monte Carlo, badania <i>in vitro</i> i opisy przypadków [15] [39]

	meropenem w skojarzeniu z innym karbapenemem lub innymi antybiotykami	T/MIC	zwiększenie stężenia kwasu walproinowego podczas równoczesnego podania, probenecyd zwiększa stężenie meropenemu [38]	6g w dawkach podzielonych co 8h i.v. infuzja 3h [15]	większe prawdopodobieństwo skuteczności gdy MIC dla meropenemu ≤ 8 mg/L [14]
	erawacyklina	AUC24/MIC	Zwiększenie INR w połączeniu z warfaryną, silne induktory CYP3A4 zmniejszają stężenie erawacykliny [33] [38]	1mg/kg w 60 min infuzji co 12h [33]	Dane <i>in vitro</i> sugerują aktywność wobec KPC, OXA i MBL [32]
	plazomycyna	AUC24/MIC	nieznane	15mg/kg co 24h i.v. 30 min infuzja, następnie TDM [15] [35]	Badanie CARE wykazało mniejszą śmiertelność w ciągu 28 dni w porównaniu do połączenia kolistyny z tygecykliną lub meropenemem, rejestracja FDA w powikłanych zakażeniach górnych dróg moczowych [14]
	cefiderokol	T/MIC	nieznane	2 g co 6h i.v. infuzja 3h [15] [34]	zwiększona śmiertelność w porównaniu z BAT w pneumonii, rekomendacja IDSA [37]
MBL (IMP, VIM, NDM)	ceftazydym+awibaktam+aztreonam	T/MIC	probenecyd może zmniejszać wydalania awibaktamu [38]	ceftazydym+awibaktam: 2g+0,5g i.v. wlew 2h co 8h aztreonam 2g co 6h i.v. [41]	rekomendacja IDSA [29]
	cefiderokol	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

	tygocyklina w skojarzeniu z innymi antybiotykami	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	cefepim+zidebaktam	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	plazomycyna	j.w.	j.w.	j.w.	
	erawacyklina	j.w.	j.w.	j.w.	
	kolistyna w skojarzeniu z 1 lub 2 antybiotykami	j.w.	j.w.	j.w.	zwiększona śmiertelność w porównaniu z połączeniem ceftazydym +awibaktam +aztreonam, rekomendacja IDSA [38] [41]
OXA (OXA-48)	ceftazydym+awibaktam	j.w.	j.w.	j.w.	niektóre szczepy OXA-48 są niewrażliwe na to połączenie [42]
	cefiderokol	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	tygocyklina w skojarzeniu lub bez	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	erawacyklina	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	cefepim+zidebaktam	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	plazomycyna	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
	kolistyna w skojarzeniu z 1 lub 2 antybiotykami	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

Najbardziej obiecującą opcją terapeutyczną w leczeniu zakażeń KPC wydaje się być na dzień dzisiejszy meropenem z waborbaktamem, połączenie znanego antybiotyku z nowym inhibitorem karbapenemaz. Wykazano zmniejszoną śmiertelność w leczeniu min. HAP, VAP i bakteriemii w porównaniu do BAT (*Best available therapy*), gdzie BAT stanowiły połączenia kolistyny, tygocykliny, aminoglikozydów i karbapenemów. [28] Stosowanie meropenemu z waborbaktamem znalazło odzwierciedlenie w wytycznych IDSA. [29] Za atut można uznać zastosowanie meropenemu, który posiada szerokie spektrum działania, a podawanie tego leku w przedłużonych infuzjach optymalizuje jego właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamiczne.

W przypadku zastosowania połączenia ceftazydymu z awibaktamem należy mieć na uwadze możliwość wytworzenia oporności w przypadku zakażenia szczepem wytwarzającym karbapenemazę KPC3 przenoszoną przez gen bla_{KPC-3} . Oporność tą można przełamać dodając do terapii gentamycynę, jednak to postępowanie oparte jest jedynie na opisie przypadku. [26]

Imipenem-cylastatyna-relebaktam również stanowi ciekawą opcję terapeutyczną wśród antybiotyków β -laktamowych i ich połączeń z inhibitorami β -laktamaz, jednakże należy mieć na uwadze doniesienia o niskim procencie szczepów *K. pneumoniae* wytwarzających oporność wobec tego połączenia [37], a także zwiększenia ryzyka drgawek u pacjentów z klirensiem kreatyniny $< 15\text{ml/min/1,73m}^2$ stąd konieczność zastosowania hemodializy w ciągu 48h. U pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 90 ml/min stężenie w płucach może być niewystarczające do osiągnięcia optymalnego stężenia bójczego. [30] Biorąc pod uwagę fakt, że antybiotyki β -laktamowe działają na ścianę komórkową bakterii i wykazują efekt bakteriobójczy, korzystniej byłoby rozważyć terapię z pomocą nowych opcji terapeutycznych omówionych powyżej. Niestety, ceny nowych antybiotyków w Polsce są bardzo wysokie, niejednokrotnie przekraczające możliwości finansowe szpitali. Stosowanie antybiotyków o różnym punkcie uchwytu jest nie tylko bardziej dostępne, ale umożliwia opanowanie infekcji w przypadku zakażeń wywołanych przez bakterie wytwarzające kilka karbapenemaz. Stosowanie kilku antybiotyków w skojarzeniu ściśle zależy od otrzymanego antybiogramu. Gdy MIC dla meropenemu $\leq 8\text{--}64\text{ mg/L}$ można rozważyć zastosowanie połączenia: meropenem + kolistyna (gdy MIC dla kolistyny $\leq 2\text{ mg/L}$) + tygocyklina (gdy MIC dla tygocykliny $\leq 1\text{mg/L}$). Alternatywnie można rozważyć aminoglikozyd lub fosfomycynę w połączeniu z tygocykliną lub kolistyną, jednak badania z użyciem symulacji metodą Monte Carlo (metodą używaną do modelowania złożonych procesów, w której losuje się wielkości charakteryzujące proces przy znanym rozkładzie prawdopodobieństwa) wykazały osiągnięcie 90% PTA (prawdopodobieństwo osiągnięcia celu terapeutycznego) przy stosowaniu maksymalnych dawek jedynie u pacjentów z niewydolnością nerek, w tym stosowanie tygocykliny w dawce inicjującej 400mg a następnie 200mg co 12h i.v. [38] W przypadku tygocykliny należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka zastosowania tego leku u pacjenta: wykazano zwiększoną śmiertelność powiązaną z użyciem tygocykliny w HAP i VAP [39] ale jednocześnie późniejsza metaanaliza kilku badań obserwacyjnych z 2020 roku wykazała mniejszą śmiertelność, większy stopień eradykacji patogenu i wyższy stopień poprawy klinicznej w porównaniu do alternatywnych metod leczenia. [25] Jinhong Gong i wsp. wykazali w swoim badaniu przewagę stosowania wyższych dawek tygocykliny (t.j. 200mg dawka inicjująca, następnie 100mg i.v. co 12h) w skojarzeniu z innymi antybiotykami. [40] Niektórzy autorzy proponują stosowanie dwóch karbapenemów w skojarzeniu z trzecim aktywnym antybiotykiem w przypadkach gdy MIC dla meropenemu jest większy niż 64mg/L . [41]

Wielkie nadzieje budziło wprowadzenie na rynek cefiderokolu, sideroforowej cefalosporyny nowej generacji, która przedostaje się do wnętrza bakterii poprzez kanały dla jonów żelaza. W pracy przygotowanej przez Bassetti i wsp. wykazano, że zastosowanie cefiderokolu w zakażeniach CRE w porównaniu do

BAT daje porównywalną poprawę kliniczną i stopień eradykacji patogenu, natomiast wiąże się również z większą śmiertelnością u pacjentów z sepsą i HAP. [36] Cefiderokol na dzień dzisiejszy jest dostępny w Polsce wyłącznie na import docelowy, a koszt sprowadzenia leku wielokrotnie przekracza możliwości finansowe większości szpitali. Nie mniej jednak, cefiderokol może być stosowany gdy wszystkie inne opcje terapeutyczne zostały wyczerpane. [15] [29] Nowy antybiotyk z grupy tetracyklin, erawacyklina wykazuje in vitro działanie bójcze względem wszystkich karbapenemaz i posiada we wskazaniu pozarejestracyjnym leczenie ciężkich zakażeń powodowanych przez pałeczki z rzędu *Enterobacterales*, gdy brak innych opcji terapeutycznych. [23]

Plazomycyna, nowy antybiotyk z grupy aminoglikozydów, który jest obecnie zarejestrowany do leczenia powikłanych zakażeń dróg moczowych oraz odmiedniczkowego zapalenia nerek w przypadku zakażenia bakteriami wielolekoopornymi z rzędu *Enterobacterales*, może być rozważany jako antybiotyk ostatniej szansy. w maju 2020 firma produkująca antybiotyk wycofała wniosek o wprowadzenie leku na rynek europejski. [35]

Interesującą opcją w skutecznej walce z bakteriami z gatunku *K. pneumoniae* wytwarzającymi karbapenemazy w przyszłości może być połączenie cefepimu z nowym inhibitorem karbapenemaz zidebaktamem, które obecnie jest w fazie badań klinicznych. Zidebaktam, o strukturze hydrydu bicykloacyklowego, jest inhibitorem β -laktamaz, a dodatkowo posiada własną aktywność bakteriobójczą, dzięki czemu poszerza spektrum przeciwbakteryjne cefepimu. Wykazuje aktywność in vitro wobec wszystkich karbapenemaz, a jego charakterystyczne właściwości budzą nadzieję na skuteczne leczenie ciężkich zakażeń bakteryjnych w przyszłości. [29]

Zakażenia MBL sprawiają najwięcej trudności terapeutycznych, a ich leczenie w polskich warunkach sprowadza się do dwóch opcji: terapii skojarzonej na bazie kolistyny lub zastosowania połączenia ceftazydym + awibaktam + aztreonam. Połączenie to znajduje poparcie w wytycznych IDSA a dostępne prospektywne badanie obserwacyjne i opisy przypadków inwazyjnych zakażeń MBL wskazują na mniejszą 30 - dniową śmiertelność w porównaniu do połączeń kolistyny, tygocykliny i fosfomicyny. [42] [43] [44] Badanie kliniczne weryfikujące skuteczność stosowania aztronamu z awibaktamem vs. BAT zakończy się w 2022 roku, [45] a dostępne dane z badania weryfikującego bezpieczeństwo podawania aztreonamu z awibaktamem w skomplikowanych zakażeniach wewnątrzbrzusznych sugerują większy stosunek korzyści do ryzyka. Aztreonam z awibaktamem podawano w dawce inicjującej 300mg aztreonamu + 137mg awibaktamu w 30 minutowej infuzji, a następnie 1500mg/410mg co 6h w 3 - godzinnej infuzji u pacjentów z kliresem kreatyniny > 50 ml/min. Dawki dostosowywano do stopnia wydolności nerek. [28] [46]

Dla szczepów wytwarzających karbapenemazy OXA punkty odcięcia (*breakpoints*) dla meropenemu/imipenemu zwykle mieszczą się w kategorii wrażliwy lub wrażliwy zwiększona ekspozycja. Szczep OXA-163 jako jedyny jest niewrażliwy na cefalosporyny III i IV generacji. Pozostałe szczepy OXA w tym OXA-48 zwykle nie mają zdolności do hydrolizy aztreonamu, cefepimu i ceftazydymu. Pomimo względnej wrażliwości na sporą liczbę antybiotyków, terapie skojarzone z użyciem karbapenemów, fluorochinolonów, kolistyny, aminoglikozydów czy tygocykliny wiązały się ze znacznym ryzykiem niepowodzenia, na co wskazują retrospektywne badania kohortowe. Bakterie wytwarzające karbapenemazę OXA-48 pozostają częściowo wrażliwe na połączenie ceftazydymu z awibaktamem, są wrażliwe na cefiderokol i potencjalnie aztreonam z awibaktamem. Wszystkie opcje terapeutyczne są uwzględnione w rekomendacjach IDSA. [28] [47]

Podsumowanie

Bakterie z gatunku *K. pneumoniae* coraz częściej są przyczyną bakteryjnych szpitalnych i odrespiratorowych zapaleń płuc. Gwałtownie zwiększająca się antybiotykooporność, związana min. z nadużywaniem antybiotyków w czasie pandemii COVID-19, przyczynia się do zwiększenia śmiertelności u pacjentów. Zdolność bakterii, zwłaszcza hiperwirulentnych szczepów *K. pneumoniae*, do infekowania młodych i zdrowych ludzi nie współgra z postępem w odkrywaniu nowych skutecznych antybiotyków. Płuca, ze względu między innymi na obecność płynu wyściełającego pęcherzyki płucne, są trudnym miejscem do penetracji przez antybiotyki. Kłopotliwe jest także kontrolowanie stężeń terapeutycznych w płynie pęcherzykowym, jako że nie zawsze jest ono proporcjonalne do stężenia leku w osoczu. Racjonalna polityka antybiotykowa i kontrola zakażeń w szpitalu, ale także przede wszystkim w opiece ambulatoryjnej, są w tej chwili kluczowe do powstrzymania rozprzestrzeniania się szczepów opornych na antybiotyki. Warto nadmienić, że te działania powinny wynikać z współpracy profesjonalistów z różnych dziedzin nauk medycznych, w tym specjalistów farmakologii i farmacji klinicznej.

Bibliografia:

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Resistance proportions for eight priority antibiotic-bacterium combinations in OECD, EU/EEA and G20 countries 2000 to 2030: a modelling study. *www.eurosurveillance.org*. [Online] 2019. Dostępny w internecie: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.20.1800445>. Dostęp: 22.05.2021.
2. Żabicka, D. Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków. *antybiotyki.edu.pl*. [Online] 2018. http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2019/02/biuletyn_npoa_3_2018.pdf. Dostęp: 21.04.2021.
3. Ramos-Castañeda J.A. et. al. Mortality due to KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Systematic review and meta-analysis Mortality due to KPC *Klebsiella pneumoniae* infections. *Journal of Infection*. 2018; 76(5):438-448. Dostępny w internecie: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(18\)30060-4/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(18)30060-4/fulltext) Dostęp: 22.05.2021.
4. Jarząb A. et. al. Zakażenia pałeczkami jelitowymi-diagnostyka oporność na antybiotyki i profilaktyka. *Postepy Hig Med Dosw*. 2011; 65: 55-72. doi: 10.5604/17322693.933273.
5. Doorduyn D. et. al. Complement resistance mechanisms of *Klebsiella pneumoniae*. *Immunobiology*. 2016; 221:1102-1109. doi: 10.1016/j.imbio.2016.06.014.
6. Follador R. et. al. The diversity of *Klebsiella pneumoniae* surface polysaccharides. *Microb Genom*. 2 (8), 2016, DOI: 10.1099/mgen.0.000073.

7. Opoku-Temeng C. et. al. Klebsiella pneumoniae capsule polysaccharide as target for therapeutics and vaccines. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2019; 17: 1360-1366. doi: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.09.011>.
8. Dzierżanowska D. Antybiotykoterapia praktyczna. Bielsko-Biała : Alfa Medica Press str. 333; 2018.
9. Wang Jian-Li et. al. Serotype and virulence genes of Klebsiella pneumoniae isolated from mink and its pathogenesis in mice and mink. *Scientific Reports*. 2017; 7(1) 17291. doi: 10.1038/s41598-017-17681-8.
10. Fung Ch-P. et. al. A 5-Year Study of the Seroepidemiology of Klebsiella pneumoniae: High Prevalence of Capsular Serotype K1 in Taiwan and Implication for Vaccine Efficacy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2000; 181(6):2075-9. doi: 10.1086/315488.
11. Żabicka D. et. al. Raport Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów Występowanie Enterobacteriaceae (Klebsiella pneumoniae) wytwarzających karbapenemazy typu New Delhi na terenie Polski w I kwartale 2017 roku. *antybiotyki.edu.pl*. [Online] 2017; Dostępny online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/dokumenty/NDM_Raport_I_kwartal_2017-05-07-1.pdf Dostęp: 15.05.2021.
12. Airgecho Lobie T. et. al. Antimicrobial resistance: A challenge awaiting the post-COVID-19 era. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 111(322-325). doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.003>.
13. Torres A. et. al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2017; 50(3):1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017.
14. Bassetti M. et. al. Management of KPC-producing Klebsiella pneumoniae infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018; 24(2)133-144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.030>.
15. Szpitalna lista antybiotyków - 2020 Propozycja kierowana do szpitali. *antybiotyki.edu.pl*. [Online] 2020; Dostępny w internecie: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2020/09/rekomendacje-antybiotyki_2020.09.02.pdf. Dostęp: 5.05.2021.
16. Nordman P. et. al. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9(4): 228-36. Dostępny w internecie [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(09\)70054-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(09)70054-4/fulltext). Dostęp: 10.05.2021.
17. Tzouveleakis L. S. et. al. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012; 25(4): 682-707. doi: 10.1128/CMR.05035-11.
18. Pitout J. D. D. et. al. Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(10): 5873-84. doi: 10.1128/AAC.01019-15.

19. Choby J. E. et. al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. *J Intern Med.* 2020; 287(3):283–300. doi:10.1111/joim.13007.
20. Gajewski P. *Interna Szczeklika 2020/21*. Kraków : Medycyna Praktyczna s. 514-530; 2020.
21. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu - 2020. *antybiotyki.edu.pl*. [Online] 2020; Dostępny w internecie: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/03/rekomendacje-diagnostyki-terapii_2021.03.02.pdf Dostęp: 13.05.2021.
22. Walter J. et. al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Eurosurveillance.* 2018; 23(32):1700843. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1700843.
23. Vilar J. et. al. Radiology of bacterial pneumonia. *Eur J Radiol.* 2004; 51(2):102-13. Dostępny w internecie: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(04\)00090-7/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(04)00090-7/fulltext). Dostęp: 12.05.2021.
24. Shio-Shin Jean et. al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. *J. Clin. Med.* 2020; 9(1):275. doi:10.3390/jcm9010275.
25. Rafa E. et. al. The Incidence of Healthcare-Associated Infections, Their Clinical Forms, and Microbiological Agents in Intensive Care Units in Southern Poland in a Multicentre Study from 2016 to 2019. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021, 2021; 18(5):2238. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18052238>.
26. Zha Lei et. al. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020; 37(3):1049–1064. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01235-y>.
27. Gaibani P. et. al. In vivo evolution of resistant subpopulations of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* during ceftazidime/avibactam treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(6):1525-1529. doi: 10.1093/jac/dky082.
28. Wunderink E. G. et. al. 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(4):439-455. doi: 10.1007/s40121-018-0214-1.
29. IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *idsociety.org*. [Online] 2020; Dostępny w internecie: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/> Dostęp: 20.05.2021.
30. Karlovsky J. A. et. al. In Vitro Activity of WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) against Worldwide Collected Gram-Negative Bacilli Not Susceptible to Carbapenems. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2020; 64(12):e01432-20. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC>.
31. Recarbrio. *ema.europa.eu*. [Online] Dostępny w internecie: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/recarbrio> Dostęp: 7.11.2021.

32. Zavicefta. *ema.europa.eu*. [Online] Dostępny w internecie: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta>. Dostęp: 22.05.2021.
33. Xerava. *ema.europa.eu*. [Online] Dostępny w internecie: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xerava>. Dostęp: 30.05.2021.
34. Fetcroja. *ema.europa.eu*. [Online] Dostępny w internecie: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fetcroja>. Dostęp: 24.05.2021.
35. Zemdri: Withdrawal of the marketing authorisation application. *ema.europa.eu*. [Online] 2020; Dostępny w internecie: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/zemdri#key-facts-section> Dostęp: 06.07.2021.
36. Vaborem. <https://www.ema.europa.eu/>. [Online] Dostępny w internecie: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaborem> Dostęp: 22.05.2021.
37. Basetti M. et. al. 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. *The Lancet*. 2021; 21(2) 226-240. Dostępny w internecie: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30796-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30796-9/fulltext) Dostęp: 19.05.2021.
38. Sanford Antimicrobial Guide. *sanfordguide.com*. [Online] Dostępny online. <https://www.sanfordguide.com/> Dostęp: 06.06.2021.
39. Gong Jihong et. al. Efficacy and safety of high-dose tigecycline for the treatment of infectious diseases A meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(38) e17091. doi: 10.1097/MD.00000000000017091.
40. Wang Guaon et. al. Optimal empiric treatment for KPC-2- producing *Klebsiella pneumoniae* infections in critically ill patients with normal or decreased renal function using Monte Carlo simulation. *BMC Infectious Diseases*. 2021; 21(1):307. doi: 10.1186/s12879-021-06000-2.
41. Fengcai Shen et. al. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of severe infectious diseases: an updated meta-analysis of RCTs. *IJID*. 2015; 39:25-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.08.009>.
42. Cornely A. O. et. al. Pharmacokinetics and safety of aztreonam/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results from the REJUVENATE study. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75(3):618-627. doi: 10.1093/jac/dkz497.
43. Punit J. S. et. al. Aztreonam, Ceftazidime/Avibactam, and Colistin Combination for the Management of Carbapenemase-Producing *Klebsiella Pneumoniae* Bacteremia: A Case Report. *J Pharm Pract*. 2019; (4):653-657. Dostępny w internecie: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190019882262?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat. Dostęp: 15.05.2021.
44. Kidd J. M. et. al. The difficulties of identifying and treating Enterobacterales with OXA-48-like carbapenemases. *CMI*. 2020; (4):401-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.12.006>.

45. Heo Young-A. Imipenem/Cilastatin/Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2021; 81(3):377-388. doi: 10.1007/s40265-021-01471-8.
46. Falcone M. et. al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL- producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 2021; (11):1871-1878. Dostępny w internecie: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/72/11/1871/5840534?redirectedFrom=fulltext>. Dostęp: 06.06.2021.
47. Xing Tan et. al. Therapeutic Options for Metallo- β -Lactamase Producing Enterobacterales. *Infection and Drug Resistance*. 2021; 14:125-142. doi: 10.2147/IDR.S306146.
48. Efficacy, Safety, and Tolerability of ATM-AVI in the Treatment of Serious Infection Due to MBL-producing Gram-negative Bacteria. *clinicaltrials.gov*. [Online] Dostępny w internecie: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03580044>. Dostęp: 05.06.2021.