

MED. DOŚW. MIKROBIOL., 2012, 64: 45 - 53

Występowanie patogenów alarmowych w środowisku szpitalnym.
Część II. Wielolekooporne pałeczki niefermentujące

Occurrence of alert pathogens in hospital environment
Part II. Multidrug-resistant non-fermenting bacilli

Paulina Paluchowska¹, Małgorzata Skalkowska², Anna Spelak³, Alicja Budak¹

¹Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
w Krakowie

²Pracownia Mikrobiologii ZDL, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera
w Krakowie

³Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika
Rydygiera w Krakowie

Przeprowadzono ocenę częstości występowania oraz lekowrażliwości pałeczek niefermentujących izolowanych od chorych hospitalizowanych w różnych oddziałach Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, w okresie do października 2008 do lutego 2010 roku. Uwzględniając pierwszy izolat od pacjenta, przebadano 105 (70%) wieloopornych szczepów *Acinetobacter baumannii* oraz 46 (30%) wieloopornych szczepów *Pseudomonas aeruginosa*.

ABSTRACT

Introduction: Multidrug-resistant gram-negative non-fermenting bacilli are an important cause of nosocomial infection. Aim of this study was to analyze the prevalence and antimicrobial susceptibility of rods of the species *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, belonging to multidrug-resistant alert pathogens.

Methods: 105 (70%) strains of *A. baumannii* and 46 (30%) strains of *P. aeruginosa* were isolated from 125 patients hospitalized in the Specialistic Hospital in Krakow, in the years 2008-2010. Taken into account first isolate from the patient. The condition for inclusion in the study was the resistance or reduced susceptibility to selected groups of antibiotics, such as β -lactams, aminoglycosides and fluoroquinolones. Bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing were performed by automated system Vitek 2 Compact (bioMerieux, Poland). All strains were tested with phenotypic method Etest MBL (AB Biodisk, Sweden) for the presence of resistance mechanism associated with the production of metallo- β -lactamases.

Results: Bacilli of the species *A. baumannii* were isolated most frequently from patients from the Department of Anesthesiology and Intensive Care (52%) and Burn Therapy Unit (25%), with clinical materials collected from the respiratory tract (51%), the wound swabs (18%), urine (11%) and blood (11%). Production of metallo- β -lactamases was found in 24 (22.9%) strains of *A. baumannii*. Drugs effective against multidrug-resistant isolates of *A. baumannii* were colistin and amikacin. Department of Anesthesiology and Intensive Care (59%) and Unit of Internal Medicine (11%) were the main source of multidrug-resistant strains of *P. aeruginosa*. Pathogens were mainly isolated from clinical specimens collected from the respiratory tract (61%), urine (15%) and wound swabs (13%). Seven (15.2%) strains of *P. aeruginosa* produced the metallo- β -lactamases. With regard to colistin and piperacillin with tazobactam was noted the highest percentage of susceptible isolates.

Conclusions: MDR bacteria belonging to alert pathogens are an important cause of many severe and difficult to treat infections which greatly increases the morbidity and mortality among hospitalized patients worldwide. Epidemiological studies and detection of local resistance patterns can provide useful information which can be used in the development of strategies to combat the rising tide of microbial antibiotic resistance.

WSTĘP

Zakażenia szpitalne, wywołane przez wielolekooporne pałeczki niefermentujące z gatunków *Acinetobacter baumannii* oraz *Pseudomonas aeruginosa*, uznawane są na świecie za jedne z najtrudniejszych pod względem ich kontroli oraz leczenia. Największy odsetek zakażeń szpitalnych, wywołanych przez szczepy alarmowe, notuje się w oddziałach intensywnej terapii, oparzeniowych, internistycznych, hematologicznych oraz chirurgicznych (3, 10, 15, 20, 23). Potencjalnymi czynnikami predysponującymi do rozwoju kolonizacji lub zakażenia, są: ciężki stan chorego, obecność chorób podstawowych, zaburzenie odporności, niewydolność wielonarządowa, wcześniejsza terapia antybiotykami o szerokim spektrum działania jak karbapenemy lub cefalosporyny III/IV generacji, inwazyjne zabiegi diagnostyczne oraz terapeutyczne (np. wentylacja mechaniczna, cewnikowanie, żywienie pozajelitowe), a także wiek chorego (8, 14, 23).

Wielolekooporne szczepy *A. baumannii* oraz *P. aeruginosa* zasiedlają głównie środowisko szpitalne, które stanowi źródło dla rozwoju trudno leczących się zakażeń o ciężkim przebiegu, obejmujących m.in.: zapalenia płuc, zakażenia układu moczowego, ran pooperacyjnych oraz krwi, a także zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Niewielkie wymagania odżywcze, niska podatność na wysychanie oraz oporność na środki dezynfekcyjne, dodatkowo sprzyjają bytowaniu tej grupy drobnoustrojów w warunkach szpitalnych. Konsekwencją są niepowodzenia terapeutyczne, zwiększenie zachorowalności oraz śmiertelności wśród pacjentów, przedłużenie czasu hospitalizacji, z czym wiąże się wzrost kosztów leczenia (14, 19, 25).

Pałeczki niefermentujące *A. baumannii* oraz *P. aeruginosa*, oprócz posiadania naturalnej oporności na różne grupy antybiotyków, łatwo pozyskują i przekazują mechanizmy oporności nabytej w szerokim zakresie środków przeciwbakteryjnych (24). W wyniku nadużywania antybiotyków w medycynie, weterynarii oraz rolnictwie, doszło do selekcji

szczepów wielolekoopornych, MDR (*ang.* multidrug-resistant), charakteryzujących się brakiem wrażliwości na co najmniej trzy grupy spośród zalecanych do terapii antybiotyków/chemioterapeutyków. W piśmiennictwie opisywane są również przypadki izolacji patogenów PDR (*ang.* pandrug-resistant), opornych na wszystkie dostępne leki (8). Drobnoustroje MDR oraz PDR są zaliczane do patogenów alarmowych.

Wśród mechanizmów oporności występujących u pałeczek niefermentujących opisano: wytwarzanie karbapenemaz (metalo- β -laktamazy, oksacyliny) oraz innych β -laktamaz (β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym, cefalosporiny AmpC); zmiany w białkach PBP (*ang.* penicillin-binding protein); zmniejszoną przepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej (utrata białek porynowych lub zmniejszenie ich ekspresji) oraz system pomp efluksowych (12, 13, 23, 25). Wielooporność tych bakterii związana jest najczęściej ze współwystępowaniem różnych mechanizmów oporności, co prowadzi do utraty wrażliwości nawet na wszystkie dostępne w terapii środki przeciwbakteryjne.

Karbapenemy (imipenem, meropenem) należały do niedawna do leków ostatniej szansy w leczeniu ciężkich zakażeń o etiologii MDR *A. baumannii* oraz *P. aeruginosa*, ale ich nadużywanie doprowadziło do lawinowego narastania oporności wśród tych pałeczek. W ostatnich latach zaobserwowano wzrost udziału karbapenemaz w rozwoju oporności na karbapenemy (16, 17). Niejednokrotnie jedynym skutecznym lekiem w eradykacji tych wielolekoopornych patogenów pozostaje kolistyna (7, 25).

Celem badań była analiza częstości występowania w środowisku szpitalnym wielolekoopornych pałeczek niefermentujących z gatunków *Acinetobacter baumannii* oraz *Pseudomonas aeruginosa*.

MATERIAŁ I METODY

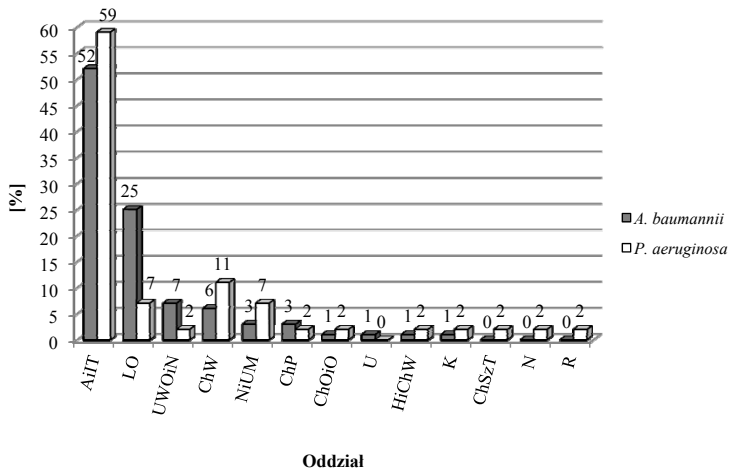
W okresie od października 2008 do lutego 2010, łącznie wyizolowano 151 wielolekoopornych pałeczek niefermentujących z gatunków *A. baumannii* (105 szczepów; 70%) oraz *P. aeruginosa* (46 szczepów; 30%). Szczepy, z uwzględnieniem pierwszego izolatu, pochodziły od 125 pacjentów hospitalizowanych w różnych oddziałach Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie. Tylko w przypadku 20 oraz trzech chorych, wyhodowano odpowiednio dwa i trzy, różniące się lekowrażliwością izolaty. W grupie badanych chorych było 89 mężczyzn oraz 36 kobiet w wieku od 7 do 100 lat. Szczepy charakteryzowały się opornością i/lub obniżoną wrażliwością na β -laktamy (penicyliny, penicyliny z inhibitorami β -laktamaz, cefalosporiny, karbapenemy), aminoglikozydy oraz fluorochinolony. Stwierdzono również obecność izolatów opornych na wszystkie leki stosowane w terapii zakażeń.

Izolację bakterii wykonano metodami klasycznymi, stosując podłoża namnażające oraz różnicujące (bioMerieux Polska Sp. z o.o.). Drobnoustroje zostały zidentyfikowane do gatunku przy użyciu automatycznego systemu Vitek 2 Compact firmy bioMerieux (Polska Sp. z o.o.), z użyciem kart GN dla bakterii Gram-ujemnych. Ocenę lekowrażliwości analizowanych patogenów, na różne grupy leków, z oznaczeniem minimalnego stężenia hamującego (MIC), przeprowadzono w systemie Vitek 2 Compact z wykorzystaniem kart antybiogramowych: AST-N117, AST-GN27 oraz AST-N093. Wyniki interpretowano zgodnie z zaleceniami Clinical and Laboratory Standards Institute (5). W kontroli oznaczeń lekowrażliwości wykorzystano szczepy wzorcowe *E. coli* ATCC 25922 oraz *P. aeruginosa* ATCC 27853.

U wszystkich szczepów przeprowadzono wykrywanie obecności mechanizmu oporności związanego z wytwarzaniem metalo- β -laktamaz. Zastosowano metodę fenotypową - Etest MBL (AB Biodisk), pasek zawierający gradient stężeń imipenemu oraz imipenemu ze stałym stężeniem EDTA. Wyniki interpretowano zgodnie z instrukcją producenta. W oznaczeniach wykorzystano szczep kontrolny *P. aeruginosa* 13.001, z kolekcji Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów w Warszawie.

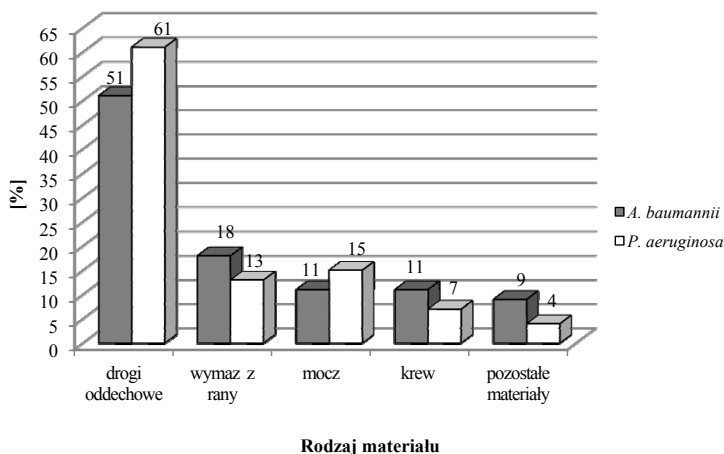
WYNIKI

W badaniach przeprowadzonych w latach 2008-2010, wśród pacjentów krakowskiego szpitala, najczęściej występującym patogenem alarmowym były pałeczki *A. baumannii*. Łącznie wyhodowano 105 szczepów, głównie od chorych hospitalizowanych w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (52%) oraz w Oddziale Leczenia Oparzeń (25%) (Ryc.1), z materiałów klinicznych pochodzących z dróg oddechowych (aspirat oskrzelowo-tchawiczy, wydzielina z drzewa oskrzelowego i inne) (51%), z wymazów z rany (18%), z moczu (11%) i z krwi (11%) (Ryc.2).



Ryc. 1 Występowanie szczepów należących do gatunków *A. baumannii* oraz *P. aeruginosa*, w poszczególnych oddziałach Szpitala Specjalistycznego w Krakowie, w latach 2008-2010. Oddziały: AiIT - Anestezjologii i Intensywnej Terapii; LO - Leczenia Oparzeń; UWON - Urazów Wielonarządowych Ortopedii i Neuroortopedii; ChW - Chorób Wewnętrznych; NiUM - Neurologii i Udarów Mózgu; ChP - Chirurgii Plastycznej; ChOIO - Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej; U - Urologii; HrChW - Hematologii i Chorób Wewnętrznych; K - Kardiologii; ChSZT - Chirurgii Szczerkowo-Twarzowej; N - Nefrologii; R - Rehabilitacji.

Drugim patogenem alarmowym, reprezentującym pałeczki niefermentujące, był *P. aeruginosa*. Podobnie, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Oddział Chorób Wewnętrznych, stanowiły główne źródło izolacji wielopornych szczepów pałeczki ropy błękitnej (odpowiednio 59% oraz 11%). Rzadziej *P. aeruginosa* hodowano od pacjentów



Ryc. 2 Próbkki materiału klinicznego, z których izolowano szczepy *A. baumannii* oraz *P. aeruginosa*.

Oddziału Neurologii i Udarów Mózgu oraz Leczenia Oparzeń (odpowiednio 7% oraz 7%) (Ryc.1). Źródłem bakterii, w 61%, były materiały kliniczne pobrane z dróg oddechowych, jak aspirat oskrzelowo-tchawiczy, wydzielina z drzewa oskrzelowego oraz płwocina. Rzadziej pałeczki *P. aeruginosa* izolowano z moczu (15%) oraz z wymazów z ran (13%) (Ryc.2).

Szczepy *A. baumannii* charakteryzowały się opornością wobec większości zastosowanych w antybiogramie antybiotyków. Wykazano 100% szczepów opornych na piperacylinę, 98% na tikarcylinę, 97% na tikarcylinę z kwasem klawulanowym oraz 92% na piperacylinę

Tabela I. Analiza lekowrażliwości szczepów *A. baumannii* izolowanych od pacjentów hospitalizowanych w różnych oddziałach krakowskiego szpitala. Uwzględniono szczepy oporne oraz wrażliwe.

Antybiotyk	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=105)		
	Liczba szczepów badanych	Liczba (%) szczepów	
		opornych	wrażliwych
Piperacylina	104	104 (100%)	0 (0%)
Tikarcyлина	90	88 (98%)	0 (0%)
Piperacylina/tazobaktam	105	97 (92%)	2 (2%)
Tikarcyлина/kwas klawulanowy	89	86 (97%)	1 (1%)
Ceftazydym	104	100 (96%)	0 (0%)
Cefepim	101	99 (99%)	1 (0,5%)
Imipenem	105	96 (91%)	8 (8%)
Meropenem	95	90 (95%)	5 (5%)
Amikacyna	105	38 (36%)	53 (51%)
Gentamicyna	104	99 (95%)	1 (1%)
Tobramycyna	91	17 (18%)	15 (17%)
Pefloksacyna	89	89 (100%)	0 (0%)
Ciprofloksacyna	103	103 (100%)	0 (0%)
Kolistyna	90	1 (1%)	89 (99%)

Tabela II. Analiza lekowrażliwości szczepów *P. aeruginosa* izolowanych od pacjentów hospitalizowanych w różnych oddziałach krakowskiego szpitala. Uwzględniono szczepy odporne oraz wrażliwe.

Antybiotyk	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=46)		
	Liczba szczepów badanych	Liczba (%) szczepów	
		opornych	wrażliwych
Piperacylina	44	39 (89%)	5 (11%)
Tikarcylina	41	40 (98%)	1 (2%)
Piperacylina/tazobaktam	46	34 (74%)	12 (26%)
Tikarcylina/kwas klawulanowy	40	38 (95%)	2 (5%)
Ceftazydym	46	43 (93%)	3 (7%)
Cefepim	46	41 (89%)	1 (2%)
Imipenem	46	19 (41%)	3 (7%)
Meropenem	41	36 (88%)	3 (7%)
Amikacyna	46	42 (91%)	3 (7%)
Gentamicyna	45	44 (98%)	1 (2%)
Tobramycyna	40	37 (93%)	2 (5%)
Pefloksacyna	40	40 (100%)	0 (0%)
Ciprofloksacyna	45	44 (98%)	0 (0%)
Kolistyna	41	1 (2%)	40 (98%)

z tazobaktamem. Odnotowano również wysoki procent izolatów o braku wrażliwości na ceftazydym (96%) oraz cefepim (99%). Stwierdzono narastanie oporności na antybiotyki z grupy karbapenemów, w tym 91% szczepów było opornych na imipenem oraz 95% na meropenem.

W odniesieniu do aminoglikozydów, odsetek opornych szczepów *A. baumannii*, wyniósł odpowiednio 95% dla gentamicyny, 36% dla amikacyny oraz 18% dla tobramycyny. Ponadto, nie stwierdzono szczepów wrażliwych na flurochinolony, reprezentowane przez ciprofloksacynę oraz pefloksacynę. Większość (99%) wieloopornych izolatów *A. baumannii* zachowała wrażliwość na lek z grupy polimyksyn: polimyksynę B – kolistynę (Tab. I). Wytwarzanie metalo- β -laktamaz MBL, przy użyciu metody fenotypowej (Etest MBL), stwierdzono u 24 (22,9%), spośród 105 analizowanych patogenów z gatunku *A. baumannii*.

Największą oporność, wśród szczepów pałeczki ropy błękitnej, wykazano w odniesieniu do tikarcyliny, tikarcyliny z kwasem klawulanowym i ceftazydymu, odpowiednio 98%, 95% oraz 93%. Ponadto, brak wrażliwości na meropenem oraz imipenem stwierdzono odpowiednio u 88% oraz 41% szczepów. Również odnotowano wysoką oporność na aminoglikozydy, w zakresie od 91% dla amikacyny do 98% dla gentamycyny. Podobnie, nie stwierdzono wrażliwości patogenów na fluorochinolony (oporność na poziomie 98% dla ciprofloksacyny oraz 100% dla pefloksacyny) (Tab. II). Siedem szczepów (15,2%), spośród 46 badanych w metodzie Etest, wykazało wytwarzanie metalo- β -laktamaz (MBL).

DYSKUSJA

Drobnoustroje MDR należą do patogenów alarmowych, które są przyczyną wielu, ciężkich w przebiegu oraz trudnych w terapii zakażeń, co w znacznym stopniu wpływa na wzrost zachorowalności i śmiertelności wśród chorych hospitalizowanych (6, 14, 21).

W okresie przeprowadzonych przez nas badań, patogeny z gatunku *A. baumannii* (105 szczepów, 70%), izolowano częściej, w porównaniu do *P. aeruginosa* (46 szczepów, 30%). Natomiast Bogiel i wsp. (2) oraz Korzekwa i wsp. (11) wykazali większy odsetek izolacji *P. aeruginosa* (odpowiednio 74,9% oraz 81,8%). Głównym źródłem wielolekoopornych drobnoustrojów w badaniach własnych był Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, co jest zgodne z danymi literaturowymi (11, 15, 23). Podobnie jak u wielu autorów, patogeny alarmowe z gatunku *A. baumannii*, najczęściej izolowano od chorych z dróg oddechowych, z ran oraz z krwi (6, 7). Natomiast badanie CANWARD, przeprowadzone w Kanadzie podało, że szczepy hodowano głównie z próbek krwi (53%) (15).

Analiza wrażliwości wielolekoopornych izolatów *A. baumannii*, wykazała brak aktywności *in vitro* większości antybiotyków/chemioterapeutyków zalecanych do terapii, obejmujących: β -laktamy, aminoglikozydy oraz fluorochinolony. Na uwagę zasługuje wysoka oporność w odniesieniu do karbapenemów (91% dla imipenemu oraz 95% dla meropenemu), stanowiących do niedawna leki ostatniej szansy. Stopniowy spadek wrażliwości wobec tej grupy β -laktamów, wynikający głównie z niewłaściwego stosowania antybiotyków, zaobserwowała również Gogou i wsp. (9), analizując 94 wielolekooporne izolaty *A. baumannii*, pochodzące od pacjentów z czterech greckich szpitali. Wykazała wzrost odsetka szczepów opornych na karbapenemy z 43,5% w latach 2000-2004 do 64,4% w latach 2005-2009.

Wytwarzanie przez 22,9% szczepów, pochodzących z krakowskiego szpitala, metalo- β -laktamaz potwierdziło, że produkcja enzymów z tej grupy była jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za oporność na karbapenemy. Peymani i wsp. (18) odnotowali wśród *A. baumannii* opornych na karbapenemy aż 49% szczepów MBL(+).

Występowanie *A. baumannii* charakteryzujących się brakiem wrażliwości na większość dostępnych leków, stanowi problem w szpitalach w kraju oraz na świecie (4, 7). Wielolekooporność może wynikać z obecności różnych mechanizmów, które występują jednocześnie, znacznie ograniczają zakres leków stosowanych w terapii. W naszym badaniu skuteczne wobec *A. baumannii* pozostały kolistyna (99%) oraz w znacznie mniejszym stopniu amikacyna (51%).

W badaniach własnych wielolekooporne szczepy *P. aeruginosa* izolowano najczęściej z materiałów klinicznych pochodzących z dróg oddechowych, moczu oraz ran, zgodnie z danymi z piśmiennictwa (10, 15). Bogiel i wsp. (1) oraz Korzekwa i wsp. (11) hodowali *P. aeruginosa* głównie z próbek moczu pacjentów, co mogło wynikać ze specyfiki i struktury szpitala oraz oddziałów, która wpłynęła na rodzaj oraz liczbę materiałów klinicznych pobieranych do badań mikrobiologicznych.

Analiza wrażliwości szczepów pałeczki ropy błękitnej, wykazała również oporność wobec większości użytych w badaniach antybiotyków β -laktamowych. Odnotowano zróżnicowany stopień wrażliwości na karbapenemy. Stwierdzono wyższą, reprezentowaną przez 88% szczepów, oporność na meropenem. Na uwagę zasługuje fakt izolacji w porównywalnym procencie, szczepów opornych oraz średniowrażliwych na imipenem, odpowiednio w 41% oraz w 52%. Stwierdzenie tylko u 7 (15,2%), spośród 46 szczepów *P. aeruginosa*, obecności metalo- β -laktamaz, wskazało na występowanie innych mechanizmów determinujących oporność na karbapenemy.

W badaniach własnych zaobserwowano, wśród izolatów pałeczki ropy błękitnej, również oporność na aminoglikozydy (amikacyna, gentamicyna, tobramycyna) oraz fluorochinolony (ciprofloksacyna, pefloksacyna). Według McCracken i wsp. (15) lekami o najwyższej sku-

teczności wobec izolatów pałeczki ropy błękitnej były kolistyna, amikacyna oraz piperacylina z tazobaktamem. Podobnie, w naszych badaniach, 98% szczepów było wrażliwych na kolistynę. Również Bogiel i wsp. (1), analizując 775 izolatów pałeczek *P. aeruginosa* opornych na karbapenemy, wykazali bardzo niski procent szczepów opornych na kolistynę (1,7%).

Niepokojącym zjawiskiem, odnotowanym w naszym badaniu, było współwystępowanie u 23 chorych więcej niż jednego czynnika etiologicznego zakażenia, co potwierdzili również w swoich analizach inni autorzy (6, 23).

Poznanie profilu wrażliwości bakterii, a także identyfikacja mechanizmów oporności, pozwala na wykorzystanie uzyskanych informacji w celach klinicznych, dla poprawy wyników stosowanej terapii empirycznej, celowanej oraz profilaktycznej. Bieżące dane epidemiologiczne oddziału oraz szpitala pozwalają skuteczniej wybrać optymalne leczenie oraz kształtować politykę antybiotykową tak, aby uniknąć dalszego narastania oporności, wśród drobnoustrojów zasiedlających środowisko szpitalne. Ze względu na niewielką liczbę badań nad nowymi lekami przeciwbakteryjnymi, aby oddalić perspektywę ery poantybiotykowej, należy w miarę możliwości prowadzić leczenie w oparciu o wynik badania mikrobiologicznego lub w jak najkrótszym czasie zmienić terapię empiryczną na celowaną (10, 22, 25).

PIŚMIENNICTWO

1. Bogiel T, Mikucka A, Skalski T, Gospodarek E. Występowanie oraz lekowrażliwość opornych na karbapenemy szczepów *Pseudomonas aeruginosa* izolowanych z materiału klinicznego w latach 1998-2009. Med Dośw Mikrobiol 2010; 62: 221-9.
2. Bogiel T, Deptuła A, Gospodarek E. Ocena aktywności doripenemu wobec pałeczek z rodzajów *Pseudomonas sp.* i *Acinetobacter sp.* Med Dośw Mikrobiol 2009; 61: 367-74.
3. Budak A, Paluchowska P, Włodarczyk i inni. Genetyczna charakterystyka szczepów *Acinetobacter baumannii* oraz *Pseudomonas aeruginosa* izolowanych od chorych z zapaleniem płuc hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii. Med Dośw Mikrobiol 2010; 62: 67-75.
4. Chang HL, Tang CH, Hsu YM i inni. Nosocomial outbreak of infection with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical center in Taiwan. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30: 34-8.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th Informational Supplement. 2008; M100-S18: 28(1).
6. Dent LL, Marshall DR, Pratap S, Hulette RB. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. BMC Infect Dis 2010; 10: 196.
7. Dubiel G, Kamińska W, Dziublewska B, Żaloudik E. Analiza epidemiologiczna zwiększonej częstości izolacji wielolekoopornych *Acinetobacter sp.* z zastosowaniem techniki PFGE. Med Dośw Mikrobiol 2009; 61: 143-52.
8. Falagas ME, Koletsis PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. J Med Microbiol 2006; 55: 1619-29.
9. Gogou V, Pournaras S, Giannouli M i inni. Evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages: a 10 year study in Greece (2000-09). J Antimicrob Chemother 2011; 66: 2767-72.
10. Juan C, Gutierrez O, Oliver A i inni. Contribution of clonal dissemination and selection of mutants during therapy to *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance in an intensive care units. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 887-92.

11. Korzekwa K, Wojnicz D, Doroszkiewicz W, Jankowski S. Występowanie i lekooporność pałeczek niefermentujących izolowanych od pacjentów hospitalizowanych w Dolnośląskim Centrum Pediatrycznym we Wrocławiu w latach 2000-2006. *Med Dośw Mikrobiol* 2008; 60: 101-10.
12. Lister PD. Chromosomally – encoded resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa*: therapeutic implications. *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2: 235-43.
13. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother* 2009; 64 Suppl 1: i29-36.
14. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1254-63.
15. McCracken M, Mataseje LF, Loo V i inni. Characterization of *Acinetobacter baumannii* and meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Canada: results of the CANWARD 2007-2009 study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69: 335-41.
16. Nowak P, Paluchowska P, Tokarczyk M i inni. Detection of OXA carbapenemases in multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from Krakow, Poland. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16 Suppl s2: S644.
17. Paluchowska P, Nowak P, Budak A. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in burn unit from hospital in Krakow, Poland. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 Suppl s4: S697.
18. Peymani A, Nahaei MR, Farajnia S i inni. High prevalence of metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a teaching hospital in Tabriz, Iran. *Jpn J Infect Dis* 2011; 64: 69-71.
19. Poirel L, Nordman P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 826-36.
20. Roberts SA, Findlay R, Lang SD. Investigation of an outbreak of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care burns unit. *J Hosp Infect* 2001; 48: 228-32.
21. Slama TG. Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay. *Crit Care* 2008; 12 Suppl 4: S4.
22. Tyczkowska-Sieroń E, Bartoszko-Tyczkowska A, Gaszyński W. Wpływ terapii antybiotykowej na selekcję wieloopornych szczepów bakteryjnych. *Med Dośw Mikrobiol* 2009; 61: 159-65.
23. Wróblewska MM, Towner KJ, Marchel H, Luczak M. Emergence and spread of carbapenem-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* in a tertiary-care hospital in Poland. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 490-6.
24. Wróblewska M. Novel therapies of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* infections: the state of the art. *Arch Immunol Ther Exp* 2006; 54: 113-20.
25. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 71-93.

Otrzymano: 13 II 2012 r.

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

