

TOMASZ CZEKAJ, MARCIN CISZEWSKI

Klebsiella pneumoniae NDM – nowa superbakteria

Klebsiella pneumoniae NDM – new emerging superbacteria

Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Diagnostyki Mikrobiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

KEY WORDS

Klebsiella infections, drug resistance, multiple, bacterial, beta-lactamase NDM-1

SUMMARY

Klebsiella pneumoniae are Gram-negative opportunistic bacteria which constitutes a natural part of the physiological flora of skin, oral cavity and intestines. In immunocompromised patients, this species can cause severe infections, including urinary tract infections, pneumonia, hepatitis, sepsis, soft tissue infections and peritonitis. Nosocomial pneumonia caused by *K. pneumoniae* constitutes approximately 10% of all hospital-acquired infections in the European Union countries, whereas nosocomial urinary tract infections approximately 8.8% and bacteremia approximately 8.7%. It is prevalent for *Klebsiella pneumoniae* to exhibit resistance to penicillins. An ESBL mechanism (extended-spectrum beta-lactamases) might also emerge among these bacteria manifesting additional resistance to cephalosporins and monobactams, but usually maintaining susceptibility to cephamycins and carbapenems. Carbapenemase-producing strains have been observed too. The most dangerous mechanism of antibiotic resistance is NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase-1). Such strains are resistant to beta-lactam antibiotics and carbapenems. Due to its emerging antibiotic resistance, virulence and limited therapeutic options *Klebsiella pneumoniae* bacteria are a major threat to public health in the foreseeable future.

Bakterie z gatunku *Klebsiella pneumoniae* należą do Gram-ujemnych pałeczek jelitowych z rodziny *Enterobacteriaceae*. Jest to gatunek dobrze poznany i często stanowi fizjologiczną florę jelitową człowieka. Po raz pierwszy został opisany jako przyczyna zapalenia płuc w roku 1882 (1). Może wywoływać zakażenia oportunistyczne, w tym szpitalne. *Klebsiella pneumoniae* to bakterie względnie beztlenowe, a więc wyrastające w warunkach tlenowych, ale także beztlenowych, prowadząc wówczas metabolizm fermentacyjny. Podczas wzrostu na podłożach stałych przyjmują postać dużych, szarych i błyszczących kolonii. Szczepy *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (pałeczki zapalenia płuc) są najczęściej izolowanymi w Polsce pośród gatunków z rodzaju *Klebsiella* (ok. 95% izolatów) (2). Bakterie tego gatunku mogą być obecne także w środowisku, m.in. w wodzie, ściekach, glebie i roślinach (3). Nie jest to drobnoustrój patogenny wyłącznie wobec ludzi, odnotowywano także infekcje u różnych gatunków zwierząt, zarówno dzikich, jak i domowych (4-6).

Do najistotniejszych czynników chorobotwórczości *K. pneumoniae* należy zaliczyć otoczkę (7), lipopolisacha-

ryd (LPS) i białkowe receptory ściany komórkowej. Czynniki te warunkują zarówno adhezję do komórek gospodarza, jak i chronią przed odpowiedzią ze strony układu immunologicznego człowieka (2, 8). Szczepy *K. pneumoniae* izolowane z przypadków klinicznych wykazują znaczne zróżnicowanie pod względem genetycznym, co ma przełożenie na zróżnicowanie ich potencjału chorobotwórczego (3). W celu identyfikacji bakterii gatunku *K. pneumoniae*, a także typowania szczepów najbardziej chorobotwórczych, opracowano liczne metody genetyczne oparte na technice multiplex-PCR, zmierzające do wykrycia genów kodujących czynniki chorobotwórczości, a także do określenia serotypu otoczki (9, 10).

Klebsiella pneumoniae może stanowić składnik fizjologicznej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego, ale także skóry i jamy ustnej, zwłaszcza wśród personelu medycznego. U osób z upośledzoną odpornością gatunek ten może wywoływać zakażenia o ciężkim przebiegu, m.in. infekcje dróg moczowych (11, 12), zapalenia płuc (13, 14), wątroby (15), posocznicy (16), zakażenia tkanek miękkich (17) i zapalenie otrzewnej (18).

Niezwykle istotnym problemem są zakażenia szpitalne *K. pneumoniae*. W środowisku szpitalnym bakterie te nie tylko zyskują szansę na swobodne rozprzestrzenianie się i infekowanie pacjentów o obniżonej odporności, ale także na pozyskiwanie genów, np. w drodze poziomego transferu materiału genetycznego (ang. *horizontal gene transfer* – HGT), kodujących czynniki chorobotwórczości, a także warunkujących lekooporność. W takich warunkach istnieje największe ryzyko selekcji szczepów wieloopornych. Według Raportów Epidemiologicznych Unii Europejskiej zapalenia płuc wywołane w warunkach szpitalnych przez *K. pneumoniae* stanowią średnio ok. 10% wszystkich zakażeń szpitalnych w państwach UE, szpitalne zakażenia dróg moczowych tym drobnoustrojem – średnio 8,8%, a zakażenia krwi spowodowane przez *K. pneumoniae* to średnio 8,7% wszystkich zakażeń szpitalnych w Unii Europejskiej. Według tego samego raportu, w Polsce odsetek wieloopornych szczepów *Klebsiella pneumoniae* wynosi pomiędzy 25 a 50%, co stanowi jeden z najwyższych wyników w Europie – dla porównania ten odsetek w Szwecji wynosi ok. 2% (19).

Bakterie *Klebsiella pneumoniae* zazwyczaj są odporne na penicyliny, bowiem wytwarzanie beta-laktamaz kodowane jest przez geny znajdujące się na obecnych w komórce plazmidach. Niekiedy jednak, najprawdopodobniej w drodze wymiany materiału genetycznego, wykształcany jest mechanizm ESBL (ang. *extended-spectrum beta-lactamase*), a więc zdolność do wytwarzania beta-laktamaz o poszerzonym spektrum działania. Takie szczepy są wówczas odporne na penicyliny, cefalosporyny i monobaktamy, zazwyczaj zachowując wrażliwość na cefamycyny i karbapenemy (20). Charakterystykę fenotypową oraz genotypową szczepów *K. pneumoniae* wykazujących mechanizm oporności ESBL opisano w wielu krajach, m.in. w Polsce (21), Niemczech (22), Macedonii (23) oraz w Arabii Saudyjskiej (24).

Mechanizmem oporności występującym coraz częściej wśród szczepów *K. pneumoniae* jest wytwarzanie karbapenemazy. Enzymy te mają zdolność do deaktywacji penicylin, cefalosporyn oraz karbapenemów. Zazwyczaj zachowana pozostaje wrażliwość na monobaktamy. Szczepy wykazujące taki mechanizm oporności (nazwany KPC – ang. *K. pneumoniae carbapenemase*) scharakteryzowano m.in. w Polsce (25, 26), Turcji (27) i we Włoszech (28). Dotychczas zidentyfikowano 16 różnych genów kodujących karbapenemazy u *K. pneumoniae*. Obiektem najszerzych badań są obecnie KPC-2 i KPC-3, kodowane przez geny *bla_{KPC-2}* i *bla_{KPC-3}* (29).

Najbardziej niebezpiecznym z punktu widzenia terapii zakażeń *Klebsiella pneumoniae* jest mechanizm oporności nazwany NDM-1 (ang. *New Delhi metallo-beta-lactamase-1*). Po raz pierwszy opisano go w 2009 roku u pacjenta w Szwecji, który powrócił z podróży do New Delhi (30). Wyizolowane z moczu bakterie były odporne na prawie wszystkie dostępne antybiotyki, z wyjątkiem tigecykliny i kolistyny. W niedługim czasie ten sam mechanizm

oporności wykryto u szczepów innych gatunków z rodziny *Enterobacteriaceae*: *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, co dowodzi łatwego przenoszenia genów kodujących enzymy NDM-1 między szczepami, również międzygatunkowo. Jest to wyjątkowo alarmująca informacja. Od 2009 roku szczepy NDM-1 wykryto w wielu krajach, także europejskich, w tym w Wielkiej Brytanii i Francji (31, 32). Opisano także przypadki zakażeń u osób niepodróżujących do Indii lub krajów tego regionu, co świadczy o zdolności do przenoszenia się drobnoustroju z człowieka na człowieka w naszych warunkach klimatycznych. Przyczyn powstania rezerwuaru szczepów NDM-1 na subkontynencie indyjskim upatruje się w sprzyjającym klimacie, przeludnieniu, a także tendencji do nadużywania antybiotyków, których zakup w Indiach dopiero od 1 marca 2014 roku wymaga posiadania recepty lekarskiej (33, 34). Pierwszy przypadek prowadzącej do śmierci infekcji *K. pneumoniae* NDM-1 opisano w Belgii w 2010 roku u pacjenta, który powrócił z podróży do Pakistanu (35).

Scharakteryzowany powyżej mechanizm NDM-1 ma potencjał, aby stać się największym wyzwaniem XXI wieku w dziedzinie epidemiologii. W momencie odkrycia szczepu *K. pneumoniae* NDM-1 spełnił się czarny scenariusz kreślony przez mikrobiologów od wielu lat – wyczerpanie się dostępnych środków przeciwbakteryjnych. Gen kodujący enzym NDM-1 wykryto na plazmidzie, który z łatwością ulega przeniesieniu do szczepów *E. coli*. Na tym samym plazmidzie wykryto również geny kodujące oporność na większość dostępnych antybiotyków (30, 35). Szczególnie niebezpieczne wydają się szczepy *E. coli* NDM-1, wyizolowane po raz pierwszy w 2010 roku w Wielkiej Brytanii (36). Bakterie tego gatunku powszechnie występują w środowisku, także jako fizjologiczna flora jelitowa. Ponadto, bakterie *E. coli* wykazują niezwykle łatwość przejmowania genów lekooporności od szczepów innych gatunków, co może w niedalekiej przyszłości prowadzić do zgromadzenia w ich komórkach także innych genów oporności. Pierwszy przypadek infekcji szczepem *E. coli* NDM-1 w Polsce opisano w 2014 roku. 53-letni Polak w 2011 roku podróżował do Konga. Po powrocie trafił na Oddział Intensywnej Opieki Medycznej w szpitalu w Warszawie, gdzie – pomimo zastosowanego leczenia dostępnymi antybiotykami – zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej (37).

Według ostrzeżenia wydanego w sierpniu 2013 roku przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej, a także Kierownika Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów, potwierdzono w Polsce przypadki zakażeń szczepami *K. pneumoniae* NDM(+) w czterech szpitalach, z czego w trzech zaobserwowano pojawienie się ognisk epidemicznych. Wywiad epidemiologiczny wykazał, że w większości przypadków nastąpiło przeniesienie szczepów przez skolonizowanych pacjentów pomiędzy szpitalami. Zaznaczono także, że w czterech regionach kraju nadal

odnotowywane są liczne przypadki zakażeń pandemicznym szczepem *K. pneumoniae* wytwarzającym karbapenemazę typu KPC. W tym samym ostrzeżeniu zaleca się przeprowadzanie przesiewowych badań pacjentów przy przyjęciu do szpitala (38).

Wobec narastającego zagrożenia ze strony wieloopornych pałeczek z rodzaju *Klebsiella*, Ministerstwo Zdrowia wydało zalecenia dotyczące postępowania w przypadku identyfikacji w podmiotach wykonujących działalność leczniczą szczepów bakteryjnych *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy typu KPC, MBL lub OXA-48. W tych zaleceniach podkreśla się, że nie ma antybiotyków o udowodnionej naukowo skuteczności klinicznej wobec szczepów wytwarzających karbapenemazy i w przeciągu 10-15 lat nie należy oczekiwać wprowadzenia na rynek nowych leków. Jednocześnie, śmiertelność w przypadku zakażenia krwi tymi szczepami przekracza 50%. Podkreśla się również, że sytuacja z roku na rok ulega pogorszeniu, rośnie także liczba ośrodków w Polsce, w których odnotowywane są zakażenia pałeczkami z rodziny *Enterobacteriaceae* KPC(+), MBL(+) lub OXA-48(+) (39). Szczegółowe zalecenia względem sposobu postępowania przez podmioty wykonujące działalność leczniczą ujęto w tabeli 1.

Należy podkreślić, że opisany problem epidemiologiczny już w niedalekiej perspektywie czasowej może stanowić znaczne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Wszelkie działania mające na celu ograniczenie ryzyka rozprzestrzeniania się szczepów wieloopornych należy uznać za priorytetowe. Niezmiernie ważne jest także racjonalne wykorzystywanie dostępnych antybiotyków, aby nie powodować selekcji kolejnych szczepów wieloopornych.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku identyfikacji w podmiotach wykonujących działalność leczniczą szczepów bakteryjnych *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy typu KPC, MBL lub OXA-48 (skrót) (39).

Laboratoria mikrobiologiczne wykonujące badania na użytek podmiotów prowadzących działalność leczniczą powinny bezwzględnie wdrożyć do rutynowej diagnostyki mikrobiologicznej procedury oznaczania wrażliwości pałeczek Gram-ujemnych na karbapenemy, w tym wykrywania KPC i MBL u <i>Enterobacteriaceae</i> .
W przypadku potwierdzenia wykrycia szczepu wytwarzającego KPC lub inną karbapenemazę:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Niezwłoczna izolacja chorego zakażonego lub skolonizowanego. 2. Niezwłoczne badania przesiewowe polegające na pobraniu wymazów okołoodbytniczych u pacjentów przebywających na tym samym oddziale co pacjent zakażony lub skolonizowany, lub będących pod opieką tego samego personelu. 3. Analiza retrospektywna wyników badań mikrobiologicznych (antibiogramów) za okres 6-12 miesięcy dotycząca możliwości wcześniejszego wystąpienia szczepów wytwarzających KPC lub inne karbapenemazy u hospitalizowanych pacjentów, w szczególności w tym samym oddziale, w okresie ostatnich 6 miesięcy. 4. Wywiad epidemiologiczny dotyczący zakażonego lub skolonizowanego pacjenta, którego celem jest określenie pochodzenia szczepu wytwarzającego KPC lub inne karbapenemazy, np. jego ewentualnego przeniesienia z innego podmiotu wykonującego działalność leczniczą celem ewentualnego podjęcia działań w tamtym ośrodku. 5. Niezwłoczne zgłoszenie wykrycia szczepu wytwarzającego KPC lub inne karbapenemazy do państwowego powiatowego inspektora sanitarnego.
Izolacja kontaktowa pacjenta ze szczepem wytwarzającym KPC lub inne karbapenemazy:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Umieszczenie pacjenta w osobnej sali z węzłem sanitarnym. 2. Przed wejściem na salę zakładanie jednorazowych rękawiczek i jednorazowego fartucha ochronnego. 3. Zdejmowanie ubrania ochronnego tuż przed wyjściem lub tuż po wyjściu z sali. 4. Bezwzględne przestrzeganie zasad antyseptyki rąk przy zastosowaniu środka alkoholowego po zdjęciu ubrania ochronnego. 5. Wydzielenie osobnego sprzętu medycznego wymienianego między pacjentami, takiego jak np.: stetoskop, termometr, mankiet do pomiaru ciśnienia, oraz niezwłoczna dekontaminacja sprzętu, który będzie stosowany u innych pacjentów. 6. Kontrolowane opuszczanie sali przez pacjenta na wykonywane badania. 7. Wydzielenie osobnego personelu pielęgniarskiego do pielęgnacji pacjenta ze szczepem KPC(+) lub wytwarzającego inne karbapenemazy. 8. W przypadku większej liczby pacjentów zakażonych lub nosicieli szczepu wytwarzającego KPC lub inne karbapenemazy stosuje się izolację grupową (kohortację).

ADRES DO KORESPONDENCJI

Marcin Ciszewski
Zakład Mikrobiologii
Farmaceutycznej i Diagnostyki
Mikrobiologicznej UM w Łodzi
ul. Pomorska 137, 90-235 Łódź
tel. +48 (42) 677-93-04
marcin.ciszewski@umed.lodz.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Friedlander C: Uber die scizomyceten bei der acuten fibrosen pneumonie. Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 1882; 87: 319-324. 2. Szewczyk EM: Diagnostyka bakteriologiczna. Wyd. II, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2013: 146-147. 3. Azu G, Brisse S, Verhoef J: Phylogenetic diversity of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* clinical isolates revealed by randomly amplified polymorphic DNA, gyrA and parC genes sequencing and automated ribotyping. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology 2001; 51: 915-924. 4. Osman KM, Hassan HM, Orabi A, Abdelhafez AS: Phenotypic, antimicrobial susceptibility profile and virulence factors of

Klebsiella pneumoniae isolated from buffalo and cow mastitic milk. Pathog Glob Health 2014; 108: 191-199. 5. APHA Disease surveillance report. *Klebsiella pneumoniae* infection causes mastitis in pigs. Vet Rec 2014; 175: 617-620. 6. Pilo P, Vogt D, Origgi FC et al.: First Report of a Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* of Sequence Type 11 Causing Sepsis in a Free-Ranging Beaver (*Castor fiber*). Environ Microbiol Rep 2014 [Epub]. 7. Takade A: Fine Structures of the Capsules of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* K1. Journal of bacteriology 1988; 170: 4960-4902. 8. Li B, Zhao Y, Liu C et al.: Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. Future Microbiol 2014; 9: 1071-1081. 9. Chen Z, Liu M, Cui Y et al.: A novel PCR-based genotyping scheme for clinical *Klebsiella pneumoniae*. Future Microbiol 2014; 9: 21-32. 10. Compain F, Babosan A, Brisse S et al.: Multiplex PCR for detection of seven virulence factors and K1/K2 capsular serotypes of *Klebsiella pneumoniae*. J Clin Microbiol 2014; 52: 4377-4380. 11. Lee CY, Tsai HC, Lee SJ, Chen YS: Concomitant emphysematous prostatic and periurethral abscesses due to *Klebsiella pneumoniae*: a case report and review of the literature. Southeast Asian J Trop Med Public Heal 2014; 45: 1099-1106. 12. Van Duin D, Cober E, Richter SS et al.: Impact of therapy and strain type on outcomes in urinary tract infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2014 [Epub]. 13. Khadanga S, Karuna T, Thatoi PK, Behera SK: Changing bacteriological profile and mortality trends in community acquired pneumonia. J Glob Infect Dis 2014; 6: 186-188. 14. Zhang Y, Yao Z, Zhan S et al.: Disease burden of intensive care unit-acquired pneumonia in China: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2014; 29: 84-90. 15. Luo Y, Wang Y, Ye L, Yang J: Molecular epidemiology and virulence factors of pyogenic liver abscess causing *Klebsiella pneumoniae* in China. Clin Microbiol Infect 2014; 20: 818-824. 16. Haque SM, Jahan N, Mannan MA et al.: Identification of bacterial isolates in neonatal sepsis and their antimicrobial susceptibility. Mymensingh Med J 2014; 23: 709-714. 17. Drieux L, Decré D, Mézière A: *Klebsiella pneumoniae* necrotizing fasciitis of the leg in an elderly French woman. Clin Interv Aging 2014; 9: 1171-1174. 18. Lin WH, Tseng CC, Wu AB et al.: Clinical and microbiological characteristics of peritoneal dialysis-related peritonitis caused by *Klebsiella pneumoniae* in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2013 [Epub]. 19. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data 2013. ECDC, Stockholm 2013. 20. Patterson JE: Extended-spectrum beta-lactamases. An overview. Postgrad Med 2001; 109: 32-38. 21. Sacha P, Jakoniuk P, Wiczorek P, Żórawski M: Mechanizmy oporności na antybiotyki β -laktamowe izolatów *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* i *Enterobacter cloacae* opornych na cefotaksym. Now Lek 2007; 76: 314-321. 22. Lübbert C, Straube L, Stein C et al.: Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in international travelers returning to Germany. Int J Med Microbiol 2014 [Epub]. 23. Kaftandzieva A, Trajkovska-Dokic E, Kotevska V et al.: Genotypes of ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in relation to resistance to antimicrobial drugs. Prilozi 2014; 35: 31-38. 24. Ahmad S, Abulhamd A: Phenotypic and molecular characterization of nosocomial *K. pneumoniae* isolates by ribotyping. Adv Med Sci 2014; 60: 69-75. 25. Zacharczuk K, Piekarska K, Szych J et al.: Emergence of *Klebsiella pneumoniae* coproducing KPC-2 and 16S rRNA methylase ArmA in Poland. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 443-446. 26. Baraniak A, Izdebski R, Herda M et al.: Emergence of *Klebsiella pneumoniae* ST258 with KPC-2 in Poland. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 4565-4567. 27. Labarca J, Poirel L, Ozdamar M et al.: KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*, finally targeting Turkey. New Microbe New Infect 2014; 2: 50-51. 28. Monaco M, Giani T, Raffone M et al.: Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. Eurosurveillance 2014; 19: 20939. 29. Wang D, Chen J, Yang L et al.: Phenotypic and enzymatic comparative analysis of the KPC variants, KPC-2 and its recently discovered variant KPC-15. PLoS One 2014; 9: e111491. 30. Yong D, Toleman MA, Giske CG et al.: Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 5046-5054. 31. Poirel L, Hombrouck-Alet C, Freneaux C et al.: Global spread of New Delhi metallo- β -lactamase 1. Lancet Infect Dis 2010; 10: 832. 32. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR et al.: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010; 10: 597-602. 33. Nordmann P: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: overview of a major public health challenge. Médecine Mal Infect 2014; 44: 51-56. 34. Reactgroup.org. OTC Rules for antibiotic sales implemented in India [Internet] [cited 2015 Jan 16]. Available from: [26](http://www.react-</p>
</div>
<div data-bbox=)

nadesłano: 09.02.2015

zaakceptowano do druku: 02.03.2015

group.org/news/385/18.html. **35.** Rolain JM, Parola P, Cornaglia G: New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemic? *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1699-1701. **36.** Muir A, Weinbren MJ: New Delhi metallo-beta-lactamase: a cautionary tale. *J Hosp Infect* 2010; 75: 239-240. **37.** Fiett J, Baraniak A, Izdebski R et al.: The first NDM metallo-β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolate in Poland: evolution of IncFII-type plasmids carrying the bla(NDM-1) gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1203-1207. **38.** Konsultant Krajowy w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej. Ostrzeżenie: Rozprzestrzenianie się oporności na karbapenemy u pałeczek jelitowych w Polsce. 2013. **39.** Ministerstwo Zdrowia. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku identyfikacji w podmiotach wykonujących działalność leczniczą szczepów bakteryjnych *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy typu KPC, MBL lub OXA-48. 2012.