



Problematyka nosicielstwa szczepów CPE – epidemiologia, przegląd metod eradykacji i ryzyko transformacji w zakażenie

Problems of carriage of CPE strains – epidemiology, review of eradication methods and risk of transformation into infection

Barbara Szostak^{1,A-F}  

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne recenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Szostak B. Problematyka nosicielstwa szczepów CPE – epidemiologia, przegląd metod eradykacji i ryzyko transformacji w zakażenie. Med Og Nauk Zdr. doi: 10.26444/monz/194767

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Pałeczki *Enterobacterales*, wytwarzające karbapenemazy (CPE), to jeden ze szczepów najmniejbezpieczniejszych pod względem epidemiologicznym. Bakterie te cechuje łatwość rozprzestrzeniania się i zdolność do długotrwałej kolonizacji. Celem niniejszej pracy jest charakterystyka zjawiska nosicielstwa CPE i przedstawienie najnowszych metod eradykacji tych bakterii w przypadku nosicielstwa. W artykule opisano także ryzyko transformacji nosicielstwa w zakażenie wielolekoopornymi pałeczkami Gram-ujemnymi.

Metody przeglądu. Przeprowadzono przegląd artykułów na temat antybiotykooporności pałeczek *Enterobacterales* wytwarzających karbapenemazy, zgromadzonych w bazie PubMed i Google Scholar. Użyto w tym celu haseł: „*Enterobacteriaceae* produkujące karbapenemazy”, „eradykacja CPE”, „nosicielstwo”. Wykorzystano również rekomendacje polskich i zagranicznych towarzystw naukowych.

Opis stanu wiedzy. W Polsce na przestrzeni lat obserwuje się wzrost liczebności ognisk epidemicznych wywołanych szczepami CPE. Do najważniejszych czynników zwiększających ryzyko kolonizacji wielolekoopornymi bakteriami jest wcześniejsza hospitalizacja, szczególnie na oddziale intensywnej terapii (OIT). Istnieje wiele zmiennych warunkujących czas trwania nosicielstwa CPE. Według przeanalizowanych badań u większości pacjentów dochodzi do samoistnej dekolonizacji w ciągu jednego roku. Według literatury do metod eradykacji CPE zalicza się SDD, przeszczep mikrobioty jelitowej i probiotyki. Ponieważ brak wiarygodnych badań nad powyższymi metodami, polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe w swych rekomendacjach nie zalecają ich rutynowego stosowania.

Podsumowanie. Przytoczone informacje potwierdzają ryzyko wystąpienia ery poantybiotykowej. Wymagana jest intensyfikacja prac nad metodami zapobiegającymi rozprzestrzenianiu się bakterii wielolekoopornych i wiarygodne badania nad metodami ich eradykacji.

■ Słowa kluczowe

antybiotykooporność, nosicielstwo, eradykacja, CPE

■ Abstract

Introduction and Objective. Carbapenemase-producing *Enterobacterales* are the most dangerous strains from the aspect of epidemiology, characterized by their ease of spread and ability for long-term colonization. The aim of this article is to characterize the phenomenon of CPE carriage, and present the latest methods of its eradication. The article also describes the risk of transformation of carriage into infection with multidrug-resistant gram-negative bacilli.

Review methods. A review of articles on antibiotic resistance of Carbapenemase-producing *Enterobacterales* was carried out in PubMed and Google Scholar database. The search terms used were: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, CPE eradication, carriage; recommendations of Polish and foreign scientific societies.

Brief description of the state of knowledge. Over the years, in Poland, an increase has been observed in the number of outbreaks caused by CPE strains. Among the most important factors increasing the risk of colonization with these multidrug-resistant bacteria is early hospitalization, especially in the ICU. There are many factors determining the duration of CPE carriage. According to the studies reviewed, most patients spontaneously decolonize within a year. In the literature, methods of CPE eradication include SDD, FTM, and probiotics. In the absence of reliable studies on the above methods, Polish and foreign recommendations do not recommend their routine use.

Summary. The cited information is a confirmation of the risk of post-antibiotic era. Intensification of work on methods to prevent the spread of multidrug-resistant bacteria and reliable studies on methods of CPE eradication are required.

■ Key words

eradication, carriage, CPE, antibiotic resistance

✉ Adres do korespondencji: Barbara Szostak, Oddział Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
e-mail: barbaraszostak02@gmail.com

Nadesłano: 23.07.2024; zaakceptowano do publikacji: 16.10.2024; publikacja online: 08.11.2024

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Zjawisko nabywania oporności na antybiotyki przez bakterie jest znane od czasu odkrycia substancji bakteriobójczych i bakteriostatycznych. Według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) jednym z największych globalnych zagrożeń zdrowia publicznego – obok m.in. chorób cywilizacyjnych i zmian klimatycznych – jest antybiotykooporność [1]. Za pomocą modeli statystycznych oszacowano liczbę zgonów związanych z antybiotykoopornością – w 2019 roku liczba ta wyniosła 4,9 mln, z czego 1,27 mln zgonów było bezpośrednio spowodowanych bakteriami wielolekoopornymi [2]. Na przestrzeni lat tylko *Streptococcus pyogenes* i *Treponema pallidum* pozostały prawie całkowicie wrażliwe na penicylinę. Nabyta antybiotykooporność jest skutkiem samoistnych mutacji w obrębie chromosomalnego lub plazmidowego DNA i transferu informacji genetycznej między komórkami bakteryjnymi. Głównymi mechanizmami oporności na antybiotyki są [3]:

- wytwarzanie enzymów powodujących rozkład lub zmianę właściwości antybiotyku,
- modyfikacja miejsca uchwytu dla antybiotyku,
- zmiana przepuszczalności błony bakteryjnej.

Szczepy CPE (pałeczki *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy) zaliczane są do szczepów najniebezpieczniejszych pod względem epidemiologicznym. Są to bakterie zakwalifikowane do grupy XDR – rozszerzona antybiotykooporność – lub PDR – całkowita oporność [4]. Pałeczki Gram-ujemne wykazują dużą zdolność szerzenia się i łatwość przekazywania informacji genetycznej odpowiadającej za antybiotykooporność. Na świecie obserwuje się znaczną dynamikę wzrostu liczby chorób wywołanych tymi bakteriami [3].

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka zjawiska nosicielstwa CPE i przedstawienie najnowszych metod eradykacji tych bakterii u ich nosicieli. W artykule opisano także ryzyko transformacji nosicielstwa w zakażenie tymi wielolekoopornymi pałeczkami Gram-ujemnymi.

METODY PRZEGLĄDU

Przeprowadzono analizę artykułów naukowych dotyczących antybiotykooporności pałeczek *Enterobacterales* wytwarzających karbapenemazy. W tym celu dokonano przeglądu bazy PubMed i Google Scholar od 2016 roku, używając haseł w języku angielskim: „*Enterobacteriaceae* produkujące karbapenemazy”, „eradykacja CPE”, „nosicielstwo”, „antybiotykooporność”. Wykorzystano również obowiązujące rekomendacje polskich i zagranicznych towarzystw naukowych.

OPIS STANU WIEDZY

Charakterystyka bakterii CPE

Bakterie CPE są to szczepy wytwarzające karbapenemazy – enzymy powodujące rozkład karbapenemów. Pierwszy ruchomy fragment DNA kodujący karbapenemazy zidentyfikowano w 1988 roku u *Pseudomonas aeruginosa*, natomiast u *Enterobacterales* enzym wykryto w 1993 roku [3]. Informacja kodująca karbapenemazy znajduje się w obrębie ruchomych fragmentów genetycznych, które wykazują łatwość

szerzenia się w populacji. Jedną z niebezpiecznych właściwości bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* jest ich znaczne rozpowszechnienie w środowisku – wchodzą one w skład m.in. mikrobioty jelitowej człowieka. Pałeczki Gram-ujemne cechuje także duża zmienność genetyczna [3]. Do najczęściej występujących *Enterobacterales* wytwarzających karbapenemazy należą *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli* [5]. Odpowiadają one za 90% zakażeń wywołanych bakteriami CPE [6]. W badaniach przeprowadzonych w Chinach w latach 2012–2016 przeanalizowano 1801 szczepów opornych na karbapenemy. Izolaty pozyskano z 65 szpitali położonych w 25 prowincjach. Najliczniejszą grupę stanowiły bakterie *K. pneumoniae*: 1201 szczepów, następnie w kolejności były *E. coli*: 282 i *E. cloacae*: 179 [7]. *Klebsiella pneumoniae* to druga co do częstości występowania bakteria wywołująca zakażenia szpitalne [8]. Jest czynnikiem etiologicznym ciężkich zapaleń płuc, dróg moczowych, posocznicy i zakażeń tkanek miękkich. Istotnym czynnikiem wirulencji *Klebsiella pneumoniae* jest jej zdolność do tworzenia biofilmu na powierzchni cewników moczowych, donaczyniowych i rurek intubacyjnych [9]. Najczęściej występującymi bakteriami produkującymi karbapenemazy, nienależącymi do rzędu *Enterobacterales*, są *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* [10]. W tab. 1 przedstawiono charakterystykę karbapenemaz, które zostały uszeregowane wg molekularnej skali Ambler.

Tabela 1. Charakterystyka karbapenemaz

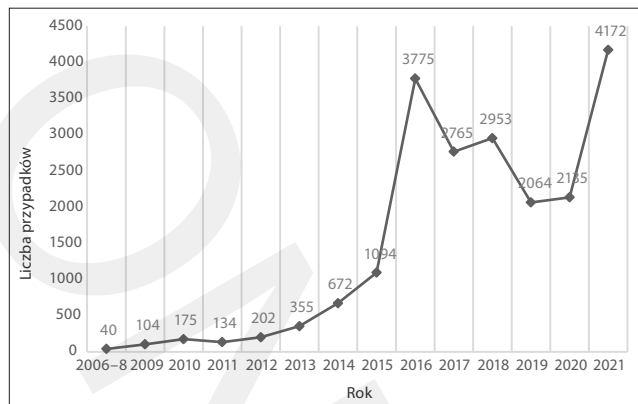
Nazwa karbapenemazy	Klasa wg Ambler	Substrat antybiotykowy	Możliwości terapeutyczne
KPC (<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase)	A	Wszystkie beta-laktamy	– kolistyna, – fosfomicyna – tygcyklina – gentamycyna – inhibitory beta-laktamaz
– MBL (Metallo-β-laktamazy) – NDM (New Delhi Metallo-β-lactamase) – VIM (Verona Integron-encoded Metallo-β-lactamase) – IMP	B	Beta-laktamy (oprócz aztreonamu) Ryzyko oporności krzyżowej na aminoglikozydy i fluorochinolony	– kolistyna, – fosfomicyna (nie są wrażliwe na inhibitory beta-laktamaz)
OXA 48	D	– penicyliny – karbapenemy – cefalosporyny I i II generacji	Śladowa aktywność karbapenemów, cefalosporyny III i IV generacji

Źródło: opracowanie własne na podstawie [3]

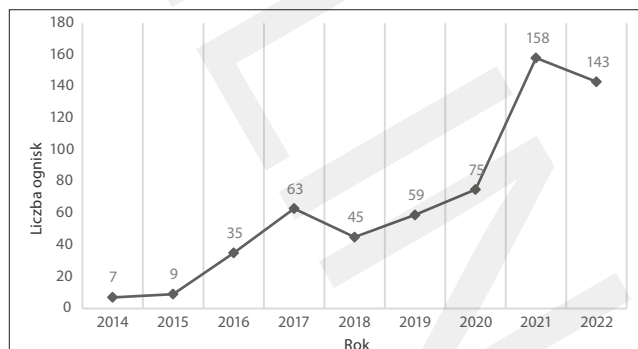
Epidemiologia

W Polsce obserwuje się wzrost liczby przypadków wywołanych bakteriami CPE (ryc. 1). W 2022 roku zidentyfikowano 196 szpitalnych ognisk epidemicznych wywołanych przez *Klebsiella pneumoniae* wytwarzającą karbapenemazy (144 ogniska spowodowane szczepami MBL+, w tym 98 ognisk NDM+) (ryc. 2). Od 2017 roku dane o całkowitej liczbie zakażeń i nosicielstwa mogą być zaniżone ze względu na ograniczenia w potwierdzaniu wystąpienia karbapenemaz wprowadzone przez KORLD z powodu zbyt dużej liczby przesyłanych izolatów [11]. W Polsce dominującym szczepem

CPE jest szczep NDM+. Według danych KORLD w 2021 roku wykryto 3036 przypadków pojawienia się bakterii produkujących NDM [4, 8]. W corocznym raporcie ECDC z 2022 roku w Europie Wschodniej i Południowej stwierdzono utrzymujący się wysoki odsetek szczepów *Klebsiella pneumoniae* opornych na karbapenemy – w Polsce na poziomie 10–25%. Według ECDC oporność *Escherichia coli* na karbapenemy pozostaje niska i wynosi 0,2%. W przypadku pałeczki okrężnicy istotnym problemem jest jej ograniczona wrażliwość na fluorochinolony i cefalosporyny III generacji [12].



Rycina 1. Wykres liniowy przedstawiający liczbę przypadków nosicielstwa i zakażenia szczepami CPE w Polsce na przestrzeni lat
Źródło: opracowanie własne na podstawie [8, 11]



Rycina 2. Wykres liniowy przedstawiający liczbę ognisk epidemicznych wywołanych *Klebsiella pneumoniae* MBL+ w Polsce
Źródło: Główny Inspektorat Sanitarny 2023

Na świecie notuje się występowanie przypadków nosicielstwa bakterii wielolekoopornych o etiologii innej niż zarażenie podczas korzystania ze świadczeń ochrony zdrowia [13]. Istotny jest fakt rozprzestrzeniania się szczepów CPE również w środowisku pozaszpitalnym. Już w 2010 roku stwierdzono obecność bakterii NDM+ w próbkach wody pobranych z publicznych wodociągów w New Delhi [14]. Szczepy wielolekooporne wykryto również w wodach gruntowych na obszarach hodowli zwierząt w Chinach [15]. W sklepach spożywczych w Rumunii przebadano 165 wyhodowanych lokalnie warzyw. Bakterie lekooporne stwierdzono na 7,9% warzyw, przy czym na 2,4% warzyw znajdowały się szczepy CPE [16]. W Szwajcarii na warzywach importowanych z Azji (Tajlandia, Wietnam i Indie) odkryto pałeczki CPE [17].

Nosicielstwo CPE

Zjawisko nosicielstwa patogenów chorobotwórczych jest znane od wielu lat i było przedmiotem badań podejmowanych

głównie przez naukowców z dziedzin zabiegowych. W opracowaniach naukowych z zakresu chirurgii wykazano pozytywny związek między badaniami przesiewowymi pod kątem nosicielstwa *Staphylococcus aureus* a liczbą powikłań pooperacyjnych [18].

W literaturze do najważniejszych czynników ryzyka nabycia nosicielstwa lub zakażenia CPE zalicza się [19]:

- niedawny kontakt z ośrodkami ochrony zdrowia,
- przebywanie w państwie z dużym lub nieznanym współczynnikiem rozprzestrzeniania się CPE,
- wcześniejsze przyjmowanie antybiotyków (szczególnie powyżej 10 dni).

W 5-letnim badaniu kliniczno-kohortowym, przeprowadzonym w szpitalu klinicznym w Wiedniu, stwierdzono znaczny wzrost prawdopodobieństwa nabycia nosicielstwa po 20 dniach hospitalizacji. Ponadto w literaturze wśród czynników ryzyka dodatkowo wyodrębnia się: narażenie na procedury inwazyjne, ciężkość choroby, kontakt ze sprzętem medycznym, przeniesienie między oddziałami, hospitalizację na OIT oraz korzystanie z wentylacji mechanicznej [19–21]. Do najniebezpieczniejszych antybiotyków, które zwiększają ryzyko zakażenia lub nosicielstwa CPE, należą: karbapenemy, aminoglikozydy i cefalosporyny [22].

Zespół Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków w opublikowanych w 2023 roku rekomendacjach określił jasne wskazania do przeprowadzenia testów pod kątem nosicielstwa CPE. Głównym czynnikiem warunkującym wykonanie badań przesiewowych przy przyjęciu do szpitala jest wcześniejszy kontakt z placówką ochrony zdrowia. Zalecane są także badania okresowe podczas hospitalizacji na oddziałach z obecną transmisją CPE [4]. Wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne lokują się przede wszystkim w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, a sporadycznie także w układzie moczowym. Zwiększone ryzyko transmisji zakażenia występuje u osób z biegunką, cewnikami urologicznymi Foleya, otwartymi ranami, a także u pacjentów wymagających pomocy w czynnościach samoobsługowych [22].

Okres kolonizacji CPE jest zróżnicowany. Wykonanie wiarygodnej metaanalizy uniemożliwiają liczne rozbieżności w sposobie prowadzenia badań nad nosicielstwem tych bakterii. Główną różnicą wpływającą na końcowe wyniki jest stosowanie odmiennych testów wykrywających nosicielstwo CPE. Haverkate i wsp. przeprowadzili badanie dotyczące obecności CPE w wymazie z okolicy okołoodbytniczej, którym objęto 247 pacjentów przebywających w Oddziale Intensywnej Terapii w Chicago. Oszacowano medianę dni kolonizacji – wynosiła ona 165. W trakcie badania 163 pacjentów zostało ponownie przyjętych na OIT. Mediana dni pomiędzy wypisem a przyjęciem wynosiła 28. Przy ponownym przyjęciu więcej niż połowa pacjentów pozostawała CPE-dodatnia. Na podstawie tych danych oszacowano medianę dni kolonizacji między hospitalizacjami. Wynosiła ona 270 – gdy użyto modeli nieparametrycznych – lub 367 – przy założeniu wykładniczej krzywej przeżycia [23]. Kohortowe badanie przeprowadzone w Singapurze polegało na obserwacji 21 nosicieli CPE przez okres około roku. Średni czas kolonizacji CPE wynosił 86 dni, natomiast prawdopodobieństwo dekolonizacji w ciągu pierwszego roku – 98,5%. Podczas tego badania potwierdzono także związek między przedłużoną kolonizacją a stosowaniem w tym okresie antybiotyków [24]. Stwierdzono również, że wskaźnik dekolonizacji dla CP EC (*Escherichia coli*) był niższy

w porównaniu z CP KP (*Klebsiella pneumoniae*) – 0,018 vs 0,030 na dzień [24]. Marimuthu i wsp. badali transmisję CPE w gospodarstwach domowych. W niewielkim badaniu przeanalizowano 14 kontaktów domowych. Prawdopodobieństwo przeniesienia CPE w domostwach określono jako 10% [25]. W badaniu przeprowadzonym przez Haverkate i wsp. analizowano transmisję bakterii ESBL+ (β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym) w domostwach. Prawdopodobieństwo przeniesienia bakterii ESBL+ wyniosło 67% [26].

Sposoby ograniczenia transmisji CPE

Ze względu na łatwość rozprzestrzenienia się CPE nosicielstwo tych bakterii stanowi duże zagrożenie w zakładach leczniczych. Szpitalne ogniska epidemiczne powinny być jak najszybciej rozpoznawane i wygaszane. Brak wiarygodnych badań nad skutecznością eradykacji CPE u ich nosicieli, dlatego w walce z ogniskami kluczowe jest zapobieganie zakażeniu [19]. Do najważniejszych metod zatrzymania transmisji CPE należy izolacja chorych, stosowanie podstawowych środków ochrony przed zakażeniem, przestrzeganie zasad higieny i badanie pacjentów pod kątem nosicielstwa. Największym rezerwuarem CPE jest najbliższe środowisko pacjenta oraz przedmioty codziennego użytku. Ze względu na umiejscowienie bakterii w końcowym odcinku przewodu pokarmowego nosiciele istotnym siedliskiem drobnoustroju są łazienki [27].

W metaanalizie opublikowanej w „Journal of Hospital Infection” przeanalizowano 98 ognisk epidemicznych CPE. Celem minimalizacji transmisji CPE podjęto wielokierunkowe środki kontroli. W badaniu ukazano, że ogniska CPE można wygasić za pomocą podstawowych sposobów kontroli zakażeń, takich jak: przeprowadzanie badań pod kątem nosicielstwa, stosowanie środków ochrony osobistej (odzież medyczna, rękawiczki), edukacja z zakresu higieny, zwracanie szczególnej uwagi na odpowiednie mycie rąk, wzmoczenie czyszczenia/odkazywanie środowiska, kohortacja pacjentów i personelu. Zaznaczono ryzyko stronniczości niektórych badań uwzględnionych w metaanalizie [28]. Potwierdzeniem istotności wykonywania testów w kierunku nosicielstwa CPE jest badanie przeprowadzone na 10-łóżkowym Oddziale Intensywnej Terapii w Nowym Jorku. Dzięki temu, iż wykrywano nosicieli a następnie ich izolowano oraz dezynfekowano powierzchnie, ograniczono średnią liczbę nowych przypadków *Klebsiella pneumoniae*, wytwarzającej karbapenemazy, z 9,7 do 3,7 na 1000 pacjentodni [29]. Kolejnym badaniem wskazującym na ważną rolę wykonywania testów pod kątem nosicielstwa jest analiza przeprowadzona przez Enfield i wsp. Dzięki zastosowaniu procedur opartych na wykrywaniu nosicieli uzyskano zmniejszenie liczby ognisk epidemicznych CPE z 7,77 do 1,22 przypadków na 1000 pacjentodni [30]. Rekomendacje opublikowane w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków zawierają zalecenie dotyczące pobrania wymazu z odbytu lub próbki kału celem wykonania testu na nosicielstwo CPE [4]. W badaniu przeprowadzonym w szpitalu w Waszyngtonie przeanalizowano wiarygodność wymazów pobranych z różnych okolic ciała pod kątem obecności CPE. Wykazano, że najbardziej czułe i swoiste na poziomie 100% są posiewy wykonywane z okolicy pachwinowej i okołoodbytniczej w porównaniu do posiewów tylko z okolicy okołoodbytniczej na poziomie 80% dla *Escherichia coli* ESBL+ i 67% dla *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ [31].

Metody eradykacji

Do potencjalnych metod eradykacji CPE przytaczanych w literaturze należą: przeszczep mikroflory jelitowej, selektywna dekontaminacja przewodu pokarmowego, stosowanie probiotyków [32–42]. Przeszczep mikroflory jelitowej (ang. *fecal microbiota transplantation*, FTM) polega na odtworzeniu prawidłowego mikrobiomu jelitowego poprzez podanie do jelita biorcy kultur bakterii pobranych od dawcy. FTM jest rekomendowany jako leczenie nawracających infekcji *Clostridioides difficile*. Transplantacji dokonuje się w trakcie kolonoskopii, a także poprzez sondę nosowo-żołądkową lub za pomocą kapsułki. Istnieje wiele badań nad mikrobiomem jelitowym i potencjalnymi możliwościami jego zastosowania, m.in. w leczeniu zapalnych chorób jelit, chorób reumatologicznych czy zespołu jelita drażliwego. Mikrobiota pełni ważną rolę w utrzymaniu prawidłowej funkcji nabłonka jelitowego, bierze udział w odpowiedzi immunologicznej i wspomaganie trawienia [32, 33]. Przeszczep mikroflory jelitowej znalazł również zastosowanie w eradykacji bakterii wielolekoopornych, np. VRE vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* [32]. W przeprowadzonej metaanalizie 4 badań europejskich, sprawdzających skuteczność FTM w eradykacji CPE ogólny wskaźnik skutecznej dekolonizacji oszacowano na 46% (100% dekolonizacji *P. aeruginosa*, 36,4% – *K. pneumoniae* szczep NDM+, 40% – *K. pneumoniae* szczep ESBL+) [33]. W kolejnym badaniu prospektywnym, w którym wzięło udział 15 nosicieli CPE, 1-miesięczny wskaźnik eradykacji po doustnym podaniu kapsułki FTM wyniósł 60% [34]. Porównując wyniki badań z zakresu zastosowania FTM celem eradykacji, należy uwzględnić różnice m.in. w preparatyce FTM i doborze grup badawczych. Obecnie brak badań określających związek między sposobem podania mikrobiomu, przygotowaniem przeszczepu i kryteriami przyjętymi przy kwalifikacji dawcy a skutecznością terapii. Na uwagę zasługuje fakt występowania niewielkiej liczby zdarzeń niepożądanych po przeprowadzeniu FTM. Do skutków ubocznych tej metody zalicza się: wymioty, biegunkę, ból brzucha i niedrożność przewodu pokarmowego [35].

SDD to kolejna metoda, która mogłaby znaleźć zastosowanie w eradykacji CPE u ich nosicieli. SDD to selektywna dekontaminacja przewodu pokarmowego, polegająca na podaniu do przewodu pokarmowego niewchłaniających antybiotyków – kolistyny i aminoglikozydów. W wielu badaniach analizowano skuteczność SDD w zapobieganiu respiratorowemu zapaleniu płuc wśród pacjentów OIT. Badanie prospektywne opublikowane w 2020 roku w „Journal of Hospital Infection” wykazało nieskuteczność tej metody w eradykacji CPE [36]. Natomiast na podstawie badania JAMA z 2022 roku stwierdzono, że stosowanie SDD nie wpłynęło na spadek śmiertelności u pacjentów krytycznie chorych [37]. Badania przeprowadzone przez Fariñas i wsp. wskazały na ryzyko narastania oporności na antybiotyki stosowane w dekontaminacji oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, np. biegunki [38].

Probiotyki to heterogenna grupa drobnoustrojów wykazujących zróżnicowane właściwości ogólnoustrojowe. Według WHO terminem tym określa się żywe mikroorganizmy, które stosowane w prawidłowych ilościach przynoszą korzyści zdrowotne żywicielowi. Bytujące w jelitach probiotyki dzięki adhezji do ściany jelita uniemożliwiają patogenom ingerencję w komórki nabłonka. W literaturze do funkcji probiotyków zalicza się również mechanizmy śluzówkowe – modyfikację receptorów, które posiadają także właściwości syntetyzujące

i modulujące odpowiedź immunologiczną [39]. W randomizowanym badaniu klinicznym ze ślepą próbą sprawdzono zależność między stosowaniem probiotyków: *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium lactis* BI-04 i *Bifidobacterium lactis* Bi-07 podczas antybiotykoterapii amoksycyliną i kwasem klawulanowym a ryzykiem kolonizacji jelita przez bakterie wielolekooporne. W badaniu uczestniczyli pacjenci w podeszłym wieku (ok. 82-letni), z licznymi obciążeniami. Wykazano spadek kolonizacji bakteriami wielolekoopornymi, takimi jak *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriales* AmpC+, do dwóch lat po badaniu nie zaobserwowano kolonizacji bakteriami ESBL+ [40].

Opublikowane w 2019 roku rekomendacje EUCIC (The European Committee on Infection Control) w nie zalecają rutynowej eradykacji MDR-GNB (wielolekooporne bakterie Gram-ujemne) u ich nosicieli. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych randomizowanych badań na dużej próbie badawczej – szczególnie w populacji osób z grupy wysokiego ryzyka: pacjentów OIT, z neutropenią i pacjentów transplantacyjnych [41]. Według badania KAPEDISE największe korzyści może przynieść terapia FTM [42].

Kolonizacja a czynna infekcja

W rekomendacjach opublikowanych przez Narodowy Program Ochrony Antybiotyków określono prawdopodobieństwo transformacji nosicielstwa w infekcję na 36%; do rozwoju infekcji dochodzi średnio po 6,5 dniach nosicielstwa [4]. Kolonizacja CPE u osób immunokompetentnych zazwyczaj nie powoduje wystąpienia objawów. Ryzyko rozwoju pełnoobjawowej infekcji znacznie wzrasta u osób hospitalizowanych i poddanych antybiotykoterapii. U takich pacjentów prawdopodobieństwo rozwoju infekcji wynosi 70% [43, 44]. Według literatury czynniki ryzyka zakażenia pokrywają się z czynnikami warunkującymi nabycie nosicielstwa CPE. Do głównych cech zwiększających prawdopodobieństwo objawowej infekcji CPE zalicza się: przyjmowanie antybiotyków z grupy karbapenemów, zaburzenia świadomości, określane jako GCS \leq 8, 3-krotną wcześniejszą hospitalizację. CPE najczęściej wywołują zapalenie płuc, układu moczowego, łożyska naczyniowego, a sporadycznie – zakażenia wewnątrzbrzuszne [4]. Bakterie niewchodzące w skład mikrobioty jelitowej człowieka mogą prowadzić do odcinkowego zapalenia błony śluzowej jelita, co powoduje zaburzenie bariery jelitowej i ułatwia przenikanie bakterii gospodarza do krwiobiegu. Równoległe zachodzi dalsze pogłębianie dysbiozy jelita. Na skutek obecności metabolitów bakteryjnych następuje spadek odporności i wzmoczenie zmian patofizjologicznych w jelitach. Przy występowaniu czynników ryzyka dochodzi do inwazji zakażenia [44, 45]. Podczas infekcji spowodowanej bakteriami CPE występuje czterokrotnie wyższe ryzyko zgonu w porównaniu z infekcjami spowodowanymi przez inne wrażliwe bakterie. Na tak wysokie prawdopodobieństwo zgonu ma wpływ to, iż zakażenia CPE występuje przede wszystkim u pacjentów z wielochorobowością i w ciężkim stanie ogólnym. Do głównych chorób powodujących wzrost śmiertelności w tej grupie pacjentów zalicza się choroby najczęściej występujące w populacji, takie jak: cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, choroby nerek i przewlekła obturacyjna choroba płuc. Zastosowanie odpowiedniej antybiotykoterapii empirycznej w początkowej fazie choroby jest jednym z istotnych czynników powodzenia terapii [4]. Przy wyborze pierwszego antybiotyku należy wziąć pod uwagę

m.in. lokalną sytuację epidemiologiczną i przeanalizować występujące u pacjenta czynniki ryzyka zakażenia bakteriami wielolekoopornymi. Według rekomendacji opracowanej pod redakcją prof. Hryniewicz po uwzględnieniu stanu pacjenta w pierwszej linii leczenia infekcji CPE zalecane jest zastosowanie antybiotyków z inhibitorem betalaktamaz, takich jak ceftazydym z awibaktamem lub meropenem z warobaktamem. W zaleceniach uwzględniono także możliwość początkowego zastosowania imipenemu z relebaktamem [4]. Są to nowe terapie (ceftazydym z awibaktamem zatwierdzono w 2016 roku) wymagające nadzoru, celem ograniczenia nadużywania i potencjalnego pojawienia się oporności [46]. Rozważając zastosowanie inhibitorów betalaktamaz, należy wziąć pod uwagę lokalne rozprzestrzenienie szczepów NDM+, które nie są wrażliwe na wymienione związki. Kolistyna i fosfomycyna, określane w literaturze jako antybiotyki starszej generacji, wykazują mniejszą skuteczność w zwalczaniu CPE i mogą powodować liczne działania niepożądane [3]. W badaniach przeprowadzonych przez Gutiérrez-Gutiérrez i wsp. stwierdzono spadek śmiertelności u pacjentów, którym wdrożono skuteczną antybiotykoterapię w okresie od drugiego do piątego dnia zakażenia. Wskazuje to na pojawienie się negatywnego wpływu CPE na organizm po drugim dniu od infekcji. Analiza ta potwierdza duże znaczenie wczesnego przedstawiania antybiogramu [47].

W badaniach przesiewowych w celu szybkiego wykrycia obecności karbapenemaz, bez rozpoznawania rodzaju enzymu, stosowane są testy kolorymetryczne CIM (Carbapenem Inactivation Method) lub CNPt (CarbaNP) [48]. Równoległe celem rozpoznania konkretnej karbapenemazy wykorzystuje się m.in. metodę dyfuzyjno-krążkową. Testy kasetkowe (immunochromatograficzne) łączą w sobie szybkość wykonania z możliwością oceny określonego rodzaju enzymu. Badanie pozwala w ciągu 15 min wykryć jednocześnie kilka karbapenemaz. Na polskim rynku dostępne są m.in. testy RESIST (Coris BioConcept) oraz Carba-5 (NG Biotech). Podczas przeprowadzonej przez KORLD walidacji testu RESIST OKNV, służącego do wykrywania NDM, KPC, VIM oraz OXA-48, określono poziom swoistości i czułości odpowiednio na 100% i 99%. Jako materiał do wykonania testu kasetkowego można zastosować próbę krwi (RESIST BC), wymaz z odbytu (RESIST ReSCape) oraz bezpośrednio materiał z posiewu krwi [4]. Baeza i wsp. porównali metody detekcji karbapenemaz pod względem skuteczności. Dla testu immunochromatograficznego CARBA-5 (NG) określono czułość na poziomie 88,2% i swoistość na 100%, natomiast dla testu RESIST-4 OKNV (Coris) są to wartości odpowiednio: 84,2% i 100%. W badaniu wykryto 146 bakterii CPE produkujących najczęściej występujące karbapenemazy: VIM, OXA-48, NDM i KPC [49]. Wykorzystywane w diagnostyce szczepów CPE metody molekularne cechuje wysoka czułość i swoistość. Pozwalają one na uzyskanie wiarygodnego wyniku w ciągu kilku godzin. Ograniczeniem w ich stosowaniu jest brak odpowiedniego wyposażenia pracowni mikrobiologicznych, ponadto są to metody kosztochłonne, wymagające wysoko wykwalifikowanego personelu [4]. Do wykrywania bakterii wielolekoopornych spośród metod molekularnych najczęściej wykorzystuje się reakcję polimerazy łańcuchowej PCR i jej modyfikacje, takie jak Real-Time PCR. Metody te polegają na wykryciu odpowiedniego fragmentu materiału genetycznego kodującego karbapenemazy za pomocą zastosowania odpowiedniego startera [4]. Występowanie wielu wariantów danego genu i konieczność użycia

różnych starterów wpływa na obniżenie ujemnej wartości predykcyjnej tych metod. Wynikiem zastosowania reakcji PCR jest otrzymanie informacji o obecności genu odpowiadającego za antybiotykooporność, natomiast brak jest informacji o ekspresji danego fragmentu. Celem uzupełnienia diagnostyki wg NHS należy zastosować hodowlę bakteryjną [50]. W rekomendacjach KORLD z 2022 roku nie występuje jeden określony schemat diagnostyki szczepów CPE. Według przytoczonego opracowania dopuszczalne jest stosowanie wszystkich dostępnych metod, których skuteczność została poparta wiarygodnymi badaniami. KORLD podkreśla wagę wykonania pełnej diagnostyki mikrobiologicznej, polegającej na rozpoznaniu rodzaju karbapenemazy. Pozwala to wdrożyć odpowiednie postępowanie lecznicze i epidemiologiczne [4].

PODSUMOWANIE

Informacje zawarte w artykule potwierdzają ryzyko wystąpienia ery poantybiotykowej. Antybiotykooporność stanowi jedno z największych wyzwań XXI wieku. Pomimo niewielkiego ograniczenia rozprzestrzeniania się CPE w 2022 roku liczba szpitalnych ognisk epidemicznych utrzymuje się na wysokim poziomie. W Polsce walkę z transmisją bakterii wielolekoopornych utrudniają ograniczenia infrastruktury, np. niewielka liczba oddziałów dostosowanych do prowadzenia odpowiedniej izolacji nosicieli i zakażonych. Główne towarzystwa naukowe nie zalecają rutynowej eradykacji CPE w przypadku nosicielstwa ze względu na brak wiarygodnych opracowań naukowych nad skutecznością przedstawionych wcześniej metod. Zagadnienie nosicielstwa i próby jego eliminacji wymaga dalszych badań.

Wykaz skrótów:

CPE: *Enterobacterales* produkujące karbapenemazy

CRE: *Enterobacterales* odporne na karbapenemy

KPC: karbapenemaza *Klebsiella pneumoniae*

MBL: metalo-beta-laktamazy/ β -laktamazy o aktywności karbapenemaz

NDM: New Delhi metalo- β -laktamaza

VIM: Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamase

IMP: metalo-B-laktamaza typu imipenamazy

AmpC: β -laktamazy typu indukcyjnego lub konstytutywnego

FTM: przeszczep mikroflory jelitowej

SDD: selektywna dekontaminacja przewodu pokarmowego

MDR-GNB: bakterie Gram-ujemne wielolekooporne.

PIŚMIENICTWO

- World Health Organization. 10 global health issues to track in 2021. <https://www.who.int/news-room/spotlight/10-global-health-issues-to-track-in-2021> (access 2024.05.22).
- Murray CJL, Shunji Ikuta K, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399(10325): 629–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Dzierżanowska D, Bucki R, Durnaś B, et al. Antybiotykooporność praktyczna Wydanie 6 a-medica press; 2018. p. 49–67.
- Hryniewicz W, Kuch A, Wanke-Rytt M, et al. Pałeczki *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy (CPE) Epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profilaktyka zakażeń. Wydanie pierwsze. Warszawa: Narodowy Instytut Leków; 2022.
- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56–66. [doi:10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
- Ma J, Song X, Li M, et al. Global spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy. *Microbiol Res.* 2023;266:127249. [doi:10.1016/j.micres.2022.127249](https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127249)
- Wang Q, Wang X, Wang J, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Data From a Longitudinal Large-scale CRE Study in China (2012–2016). *Clin Infect Dis.* 2018;67(suppl_2):S196–S205. [doi:10.1093/cid/ciy660](https://doi.org/10.1093/cid/ciy660)
- Główny Inspektorat Sanitarny. Stan Sanitarny Kraju w 2022 roku. Warszawa: Główny Inspektorat Sanitarny; lipiec 2023.
- Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(4):589–603. [doi:10.1128/CMR.11.4.589](https://doi.org/10.1128/CMR.11.4.589)
- Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(6):609–616. [doi:10.1097/QCO.0000000000000608](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000608)
- Literacka E, Żabicka D, Hryniewicz W, et al. Dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD), dotyczące pałeczek *Enterobacterales* wytwarzających karbapenemazy NDM, KPC, VIM i OXA-48 na terenie Polski w latach 2006–2018. Warszawa: Narodowy Instytut Leków; 2019.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023.
- Tuhamiz B, Bazira J. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the livestock, humans and environmental samples around the globe: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):16333. Published 2024 Jul 15. [doi:10.1038/s41598-024-64992-8](https://doi.org/10.1038/s41598-024-64992-8)
- Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(5):355–362. [doi:10.1016/S1473-3099\(11\)70059-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70059-7)
- Gu C, Li X, Zou H, et al. Clonal and plasmid-mediated dissemination of environmental carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in large animal breeding areas in northern China. *Environ Pollut.* 2022;297:118800. [doi:10.1016/j.envpol.2022.118800](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.118800)
- Colosi IA, Baciu AM, Oprea RV, et al. Prevalence of ESBL, AmpC and Carbapenemase-Producing *Enterobacterales* Isolated from Raw Vegetables Retailed in Romania. *Foods.* 2020;9(12):1726. Published 2020 Nov 24. [doi:10.3390/foods9121726](https://doi.org/10.3390/foods9121726)
- Zurfluh K, Poirel L, Nordmann P, et al. First detection of *Klebsiella variicola* producing OXA-181 carbapenemase in fresh vegetable imported from Asia to Switzerland. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015;4:38. Published 2015 Oct 6. [doi:10.1186/s13756-015-0080-5](https://doi.org/10.1186/s13756-015-0080-5)
- Lin L, Ke ZY, Wang Y, et al. Efficacy of preoperative screening and decolonization for *Staphylococcus aureus* in total joint arthroplasty: A meta-analysis. *Asian J Surg.* 2021 Jun;44(6):807–818. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.12.037>
- van Loon K, Voor In 't Holt AF, Vos MC. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Dec 21;62(1):e01730–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01730-17>
- Zhu L, Liang L, Hui J, et al. Relationship between antibiotic exposure and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection within four types of control patients: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2023 Jun;33:137–151. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.02.020>
- Magiorakos A, P, Struelens M, Jasir A, et al. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2011.
- Yang P, Chen Y, Jiang S, et al. Association between antibiotic consumption and the rate of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria from China based on 153 tertiary hospitals data in 2014. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018 Nov 19;7:137. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0430-1>
- Haverkate MR, Weiner S, Lolans K, et al. Duration of Colonization With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Bacteria at Long-Term Acute Care Hospitals in Chicago, Illinois. *Open Forum Infect Dis.* 2016 Aug 30;3(4):ofw178. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw178>
- Mo Y, Hernandez-Koutoucheva A, Musicha P, et al. Duration of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* Carriage in Hospital Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020 Sep;26(9):2182–2185. [doi:10.3201/eid2609.190592](https://doi.org/10.3201/eid2609.190592)
- Marimuthu K, Mo Y, Ling ML, et al. Household transmission of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a prospective cohort study.

- J Antimicrob Chemother. 2021 Apr 13;76(5):1299–1302. doi:10.1093/jac/dkaa561
26. Haverkate MR, Platteel TN, Fluit AC, et al. Quantifying within-household transmission of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Jan;23(1):46.e1–46.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.021>
27. Centers for Disease Control and Prevention. Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) Infection Control. <https://www.cdc.gov/cre/hcp/infection-control/index.html> (access 2024.05.22).
28. French CE, Coope C, Conway L, et al. Control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae outbreaks in acute settings: an evidence review. *J Hosp Infect.* 2017 Jan;95(1):3–45. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.10.006>
29. Kochar S, Sheard T, Sharma R, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(5):447–452. doi:10.1086/596734
30. Enfield K, Huq N, Gosseling M, et al. Control of simultaneous outbreaks of carbapenemase-producing enterobacteriaceae and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infection in an intensive care unit using interventions promoted in the Centers for Disease Control and Prevention 2012 carbapenemase-resistant Enterobacteriaceae Toolkit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(7):810–817. doi:10.1086/676857
31. Weintrob AC, Roediger MP, Barber M, et al. Natural history of colonization with gram-negative multidrug-resistant organisms among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 Apr;31(4):330–7. <https://doi.org/10.1086/651304>
32. Seong H, Lee SK, Cheon J, et al. Fecal Microbiota Transplantation for multidrug-resistant organism: Efficacy and Response prediction. *J Infect.* 2020 Nov;81(5):719–725. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.003>
33. Tavoukjian V. Faecal microbiota transplantation for the decolonization of antibiotic-resistant bacteria in the gut: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2019 Jun;102(2):174–188. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.03.010>
34. Bar-Yoseph H, Carasso S, Shklar S, et al. Oral Capsulized Fecal Microbiota Transplantation for Eradication of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae Colonization With a Metagenomic Perspective. *Clin Infect Dis.* 2021 Jul 1;73(1):e166–e175. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa737>
35. Mascolo A, Carannante N, Mauro GD, et al. Decolonization of drug-resistant Enterobacteriaceae carriers: A scoping review of the literature. *J Infect Public Health.* 2023 Mar;16(3):376–383. doi:10.1016/j.jiph.2023.01.009
36. Bar-Yoseph H, Lulu C, Shklar S, et al. Efficacy of a hospital policy of selective digestive decontamination for carbapenem-resistant Enterobacterales carriers: prospective before-after study. *J Hosp Infect.* 2020 Nov;106(3):495–499. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.08.007>
37. Myburgh JA, Seppelt IM, Goodman F, et al. Effect of Selective Decontamination of the Digestive Tract on Hospital Mortality in Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Nov 15;328(19):1911–1921. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.17927>
38. Fariñas MC, González-Rico C, Fernández-Martínez M, et al. Oral decontamination with colistin plus neomycin in solid organ transplant recipients colonized by multidrug-resistant Enterobacterales: a multicentre, randomized, controlled, open-label, parallel-group clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jun;27(6):856–863. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.016>
39. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug;11(8):506–14. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
40. Wieërs G, Verbelen V, Van Den Driessche M, et al. Do Probiotics During In-Hospital Antibiotic Treatment Prevent Colonization of Gut Microbiota With Multi-Drug-Resistant Bacteria? A Randomized Placebo-Controlled Trial Comparing Saccharomyces to a Mixture of Lactobacillus, Bifidobacterium, and Saccharomyces. *Front Public Health.* 2021 Mar 8;8:578089. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.578089>
41. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Jul;25(7):807–817. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.01.005>
42. Pérez-Nadales E, Cano Á, Recio M, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2, superiority trial to demonstrate the effectiveness of faecal microbiota transplantation for selective intestinal decolonisation of patients colonised by carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae (KAPEDIS). *BMJ Open.* 2022 Apr 6;12(4):e058124. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058124>
43. Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, et al. Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program. The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2013 Nov;57(9):1246–52. <https://doi.org/10.1093/cid/cit500>
44. Adelman MW, Woodworth MH, Langelier C, et al. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis. *Crit Care.* 2020 Jun 1;24(1):278. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02989-1>
45. Kogut MH, Lee A, Santin E. Microbiome and pathogen interaction with the immune system. *Poult Sci.* 2020 Apr;99(4):1906–1913. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.12.011>
46. European Medicines Agency. Zavicefta. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta> (access 2024.05.22).
47. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jul;17(7):726–734. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30228-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30228-1)
48. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One.* 2015 Mar 23;10(3):e0123690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123690>
49. Baeza LL, Pfennigwerth N, Greissl C, et al. Comparison of five methods for detection of carbapenemases in Enterobacterales with proposal of a new algorithm. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1286.e9–1286.e15. doi:10.1016/j.cmi.2019.03.003
50. UK Standards for Microbiology Investigations Detection of bacteria with carbapenem-hydrolysing β -lactamases (carbapenemases). *Public Health England (PHE)*, 2022.