

## KARBAPENEMAZE GRAM-NEGATIVNIH BAKTERIJA

### CARBAPENEMASES OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA

BRANKA BEDENIĆ, SANDA SARDELIĆ, MIRNA VRANIĆ-LADAVAC,  
NADA BARIŠIĆ, RANKO LADAVAC\*

**Deskriptori:** Gram-negativne bakterije – enzimologija, genetika, djelovanje lijeka; Beta-laktamaze – klasifikacija, genetika, metabolizam; Bakterijske bjelančevine – klasifikacija, genetika, metabolizam; Infekcije gram-negativnim bakterijama – mikrobiologija, farmakoterapija, prevencija; Karbapenemi – farmakologija; Antimikrobni lijekovi – farmakologija; Otpornost na beta-laktamske antibiotike

**Sažetak.** Karbapenemi su često jedina terapijska opcija za liječenje teških infekcija. Stabilni su prema većini  $\beta$ -laktamaza gram-negativnih bakterija, ali neke  $\beta$ -laktamaze, koje se zovu karbapenemaze, mogu ih djelotvorno hidrolizirati. Nalazimo ih u izolatima enterobakterija i nefermentativnih bakterija kao što su *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Dijele se u klase A (KPC, SME, IMI, NMC), B (VIM, IMP, SPM, GIM, NDM, SIM, DIM, AIM) i D (OXA-23, OXA-24, OXA-48, OXA-58, OXA-143). Pravilna i brza identifikacija karbapenem-rezistentnih izolata u laboratoriju važna je kako bi se spriječilo širenje takvih sojeva unutar bolnica i kako bi se izbjegao terapijski neuspjeh. Terapijske opcije vrlo su ograničene zbog toga što prenosivi genski elementi koji kodiraju te  $\beta$ -laktamaze obično sadržavaju i gene rezistencije na ostale antibiotike i često ostaje kolistin kao jedini lijek izbora.

**Descriptors:** Gram-negative bacteria – enzymology, genetics, drug effects; Beta-lactamases – classification, genetics, metabolism; Bacterial proteins – classification, genetics, metabolism; Gram-negative bacterial infections – microbiology, drug therapy, prevention and control; Carbapenems – pharmacology; Anti-bacterial agents – pharmacology; Beta-lactam resistance

**Summary.** Carbapenems are often antibiotics of last resort for the treatment of severe infections. They are stable to most  $\beta$ -lactamases produced by gram-negative bacteria. However, bacterial enzymes named carbapenemases can efficiently hydrolyze carbapenems. They are produced most frequently by Enterobacteriaceae and non-fermentative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. They belong to group A (KPC, SME, IMI, NMC), B (VIM, IMP, SPM, GIM, NDM, SIM, DIM, AIM) and D (OXA-23, OXA-24, OXA-48, OXA-58, OXA-143). The accurate and rapid laboratory identification of carbapenem-resistant isolates is important to prevent spread of such multidrug resistant strains and to avoid therapeutic failures. Therapeutic options are often limited because carbapenemases are encoded on mobile genetic elements which often harbour resistance genes to other groups of antibiotics. Thus, colistin is often the only therapeutic option.

Liječ Vjesn 2014;136:94–103

#### Klasifikacija i svojstva karbapenemaza

Karbapenemi su  $\beta$ -laktamski antibiotici koji imaju najširi spektar od svih  $\beta$ -laktamskih antibiotika. Obuhvaća gram-pozitivne, gram-negativne i anaerobne bakterije. Karbapenemi su vrlo učinkoviti prema većini gram-negativnih bakterija i vrlo često su jedina terapijska opcija za liječenje infekcija uzrokovanih multirezistentnim gram-negativnim bakterijama.<sup>1</sup> Karbapenemi su izrazito stabilni prema  $\beta$ -laktamazama. Otporni su na  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra iz porodice TEM, SHV i CTX-M, plazmidne AmpC-laktamaze (FOX, MOX, CMY, MIR, DHA) i kromosomske cefalosporinaze gram-negativnih bakterija. Iako njihova stabilnost prema tim enzimima nije potpuna, brzina hidrolize vrlo je spora i dovodi do smanjene osjetljivosti jedino uz smanjenu permeabilnost vanjske membrane.<sup>2</sup>

Neke  $\beta$ -laktamaze koje se zovu karbapenemaze mogu djelotvorno hidrolizirati karbapeneme. U njih spadaju prirodne kromosomske  $\beta$ -laktamaze nekih vrsta bakterija poput *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas* spp., *Chryseobacterium* spp., *Bacillus* spp., *Bacteroides fragilis* i stečene karbapenemaze. Stečene karbapenemaze dijele se u tri klase prema molekularnoj strukturi: A, B i D.<sup>3-4</sup>

#### Klasa A

U klasi A nalaze se karbapenemaze koje su varijabilno inhibirane klavulanskom kiselinom i sulbaktamom i pojavljuju se rijetko. Pripadaju funkcionalnoj grupi 2f po K. Bush.<sup>4</sup> Kodirane su kromosomski ili plazmidno. Najvažnije karbapenemaze iz klase A i bakterijska vrsta u kojoj su opisane jesu: SME-1 (*Serratia marcescens*),<sup>5</sup> SME-2 (*S. marcescens*),<sup>6</sup> SME-3 (*S. marcescens*),<sup>7</sup> IMI-1 (*Enterobacter cloacae*),<sup>8</sup> NMC-A (*E. cloacae*),<sup>9</sup> KPC-1-3 (*Klebsiella pneumoniae*)<sup>10-17</sup> i GES-2 (*P. aeruginosa*).<sup>18-19</sup> Uzrokuju rezistenciju na: aminopeniciline, ureidopeniciline, starije cefalosporine (prve i druge generacije), aztreonam i imipenem kao što je prikazano u tablici 1.<sup>4</sup> Vrlo slabo hidroliziraju

\* Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Branka Bedenić, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (Sanda Sardelić, dr. med.), Zavod za javno zdravstvo Istarske županije, Pula (Mirna Vranić-Ladavac, dr. med., Nada Barišić, dr. med.), Opća bolnica Pula (Ranko Ladavac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Bedenić, Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, e-mail: branka.bedenic@zg.t-com.hr

Primljeno 7. lipnja 2013., prihvaćeno 25. studenoga 2013.

Tablica 1. Najvažnije karbapenemaze iz klasa A, B i D prema Ambleru u enterobakterija.  
 Table 1. The most important carbapenemases belonging to class A, B and D according to Ambler in Enterobacteriaceae.

Vrsta Species	Država Country	Godina prvog pojavljivanja Year of first report	Lokacija gena Localization of the gene	Karboksi- penicilin Carboxy- penicillin	Ureido- penicilini Ureido- penicillins	Supstratni profil/Substrate profile				Osjetljivost na inhibitore Susceptibility to inhibitors	Referencija Reference	
						Noviji cefalosporini Third and fourth generation cephalosporins	Aztreonam Aztreonam	Impipenem/ meropenem/ meropenm	Impipenem/ meropenem/ meropenm			
<b>Klasa A/Class A</b>												
SME-1	<i>Serratia marcescens</i>	Ujedinjeno Kraljevstvo United Kingdom	1982.	Kromosom chromosome	R	R	S	S	R/S(I)	Klavulanska clavulanate	5	
SME-2	<i>Serratia marcescens</i>	SAD USA	1992.	Kromosom chromosome	R	R	S	S	R/S(I)	Klavulanska clavulanate	6	
SME-3	<i>Serratia marcescens</i>	SAD USA	2003.	Kromosom chromosome	R	R	S	S	R/S(I)	Klavulanska clavulanate	7	
IMI-1	<i>Enterobacter cloacae</i>	SAD USA	1984.	Kromosom chromosome	R	R	S	S	R/S(I)	Klavulanska clavulanate	8	
NMC-A	<i>Enterobacter cloacae</i>	SAD USA	1990.	Kromosom chromosome	R	R	S	S	R/S(I)	Klavulanska clavulanate	9	
KPC-1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SAD USA	1996.	Plazmid plasmid	R	R	R	R	R/R	PBA	10	
KPC-2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SAD USA	1998.	Plazmid plasmid	R	R	R	R	R/R	PBA	11	
KPC-3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SAD USA	1998.	Plazmid plasmid	R	R	R	R	R/R	PBA	12	
<b>Klasa B/Class B</b>												
IMP-3	<i>Shigella flexneri</i>	Japan	1998.	Plazmid plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	25, 26	
IMP-6	<i>Serratia marcescens</i>	Japan	1996.	Plazmid plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	29	
VIM-4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Grčka Greece	2002.	Plazmid plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	42	
VIM-12	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Grčka Greece	2003.	Plazmid plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	47	
VIM-19	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Grčka Greece	2003.	Plazmid plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	48	
NDM-1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Švedska Sweden	2008.	Plazmid plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	54	
<b>Klasa D/Class D</b>												
OXA-48	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Turska Turkey	2007.	Plazmid plasmid	R	R	R	S	R/R	-	66	

Kratice/Abbreviations:

R – rezistentan/resistant, I – umjereno osjetljiv/intermediate susceptible, S – osjetljiv/susceptible, EDTA – etilen-diamin-tetraoetna kiselina/ethylen-diamine-tetraacetic acid, PBA – fenilboronična kiselina/phenylboronic acid

meropenem (s izuzetkom KPC) tako da rijetko uzrokuju klinički značajnu rezistenciju, a ne djeluju ni na cefamicine (cefoksitin, cefotetan). SME-1  $\beta$ -laktamaza prvi je put otkrivena u izolatu *S. marcescens* iz Ujedinjenog Kraljevstva 1982.<sup>5</sup> Infekcije koje uzrokuju SME-pozitivne *S. marcescens* pojavljuju se pojedinačno ili u malim grupama te ne pokazuju potencijal epidemijskog širenja.<sup>6-7</sup> IMI i NMC-A karbapenemaze opisane su sporadično u izolatima *E. cloacae* u SAD-u, Francuskoj i Argentini kao što je prikazano u tablici 1.<sup>8-9</sup>

KPC-1 novi je enzim grupe A izoliran iz sojeva *K. pneumoniae* 1996. godine u SAD-u, dok je izvješće objavljeno 2001. godine.<sup>10</sup> Ovaj enzim uzrokuje rezistenciju na aminopeniciline, ureidopeniciline, cefalosporine uskog i širokog spektra, imipenem, ertapenem i meropenem (tablica 1). Nakon KPC-1 opisane su i druge dvije alelske varijante: KPC-2 i KPC-3.<sup>11,12</sup> KPC  $\beta$ -laktamaze prvo su se proširile po istočnoj obali SAD-a, gotovo postale endemične u području New Yorka, do danas opisane u 38 zemalja SAD-a.<sup>14-16</sup> Iako se poglavito javljaju među nozokomijalnim izolatima *K. pneumoniae*, i to povezane s epidemijskim klonom ST258, KPC-enzimi opisani su i u *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, ali i u nefermentativnim bakterijama poput *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp.<sup>17</sup> GES-2  $\beta$ -laktamaza otkrivena je u izolatu *P. aeruginosa* iz Južne Afrike i ima jednu aminokiselinsku supstituciju na poziciji 170 (glicin-asparagin) (tablica 2) u odnosu na  $\beta$ -laktamazu proširenog spektra GES-1 koja je opisana u izolatu *K. pneumoniae* iz Gvineje.<sup>18,19</sup> GES  $\beta$ -laktamaze prije su svrstavane u  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra zbog spektra hidrolize koji uključuje peniciline i cefalosporine proširenog spektra, ali poslije je uočeno da neke mogu hidrolizirati i imipenem pa su svrstane u karbapenemaze (tablica 2).

### Klasa B

Metallo- $\beta$ -laktamaze klinički su najvažnije karbapenemaze. Karakterizira ih sposobnost hidrolize svih karbapenema i otpornost na komercijalno dostupne inhibitore, ali i osjetljivost na kelatore metalnih iona. Njihov supstratni spektar vrlo je širok; osim karbapenema hidroliziraju peniciline, cefalosporine, ali ne djeluju na aztreonam. Mehanizam hidrolize ovisi o interakciji  $\beta$ -laktama i iona cinka u aktivnom središtu enzima, što rezultira posebnim svojstvom tih enzima da su osjetljivi na inhibiciju s EDTA (etilen-diamin-tetraoctena kiselina), kelatorom cinka i ostalih divalentnih kationa po čemu se razlikuju od svih ostalih  $\beta$ -laktamaza.<sup>20</sup> Prve metallo- $\beta$ -laktamaze koje su otkrivene i proučavane bili su kromosomski enzimi koje proizvode bakterije iz okoliša i oportunistički patogeni kao što su *Bacillus cereus*, *Aeromonas* spp., *Legionella gormanii*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Za razliku od kromosomskih metallo- $\beta$ -laktamaza čija učestalost direktno ovisi o prevalenciji producirajućih vrsta, u posljednje vrijeme uočen je dramatični porast u detekciji i širenju stečenih ili prenosivih metallo- $\beta$ -laktamaza.

Najvažnije porodice stečenih metallo- $\beta$ -laktamaza jesu IMP, VIM, GIM, SPM, NDM i AIM, a geni koji ih kodiraju nalaze se u integronima gdje su inkorporirani u genske kasete.<sup>3,4,20</sup> Kada se integroni udruže s plazmidima ili transposonima, omogućen je prijenos tih gena između bakterija. Rasprostranjene su u cijelom svijetu, ali najviše izvještaja ima iz Europe, jugoistočne Azije i Japana. Prenosiva rezistencija na imipenem opisana je prvi put u izolatu *P. aeruginosa* u Japanu 1990. godine (tablica 2). Enzim je nazvan IMP-1 («active on imipenem»), a gen koji ga kodira nalazio

Tablica 2. Najvažnije karbapenemaze iz grupa A, B prema Ambleru u *Pseudomonas* spp./The most important carbapenemases belonging to class A, B according to Ambler in *Pseudomonas* spp.

Klasa A/Class A GES-2	Vrsta Species	Država Country	Godina prvog pojavljivanja Year of first report	Lokacija gena Localization of the gene	Supstratni profil/Substrate profile					Osjetljivost na inhibitore Susceptibility to inhibitors	Referencija Reference
					Karboksi- penicilin Carboxy- penicillin	Ureido- penicilini Ureido- penicillins	Noviji cefalosporini Third and fourth generation cephalosporins	Aztreo- nam	Imipenem/ meropenem Imipenem/ meropenem		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Južna Afrika South Africa	2000.	Plazmid/Plasmid	R	R	S	S	R/I	Klavulanska clavulamate	19
Klasa B/Class B											
IMP-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Japan	1998.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	21
IMP-7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kanada/Canada	1995.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	30
IMP-9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kina/China	2000.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	32
VIM-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Italija/Italy	1997.	Kromosom/Chromosome	R	R	R	S	R/R	EDTA	34
VIM-2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Francuska/France	1996.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	37
VIM-3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tajvan/Taiwan	2001.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	41
VIM-5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Turska/Turkey	2003.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	43
VIM-6	<i>Pseudomonas putida</i>	Singapur/Singapore	2000.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	44
VIM-7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SAD/USA	2001.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	45
GIM-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Njemačka/Germany	2004.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	50
SPM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Brazil/Brasil	2005.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	S	R/R	EDTA	51

Kratice/Abbreviations:

R – rezistentan/resistant, I – umjereno osjetljiv/intermediate susceptible, S – osjetljiv/susceptible, EDTA – etilen-diamin-tetraoctena kiselina/ethylen-diamine-tetraacetic acid

se na konjugativnom plazmidu.<sup>21–22</sup> Ista  $\beta$ -laktamaza poslije je opisana u izolatima *S. marcescens* i ostalim enterobakterijama u Japanu, a gen je bio lociran na integronu.<sup>23</sup> Prva IMP  $\beta$ -laktamaza opisana u Europi bila je IMP-2 u kliničkom izolatu *A. baumannii* u Italiji<sup>24</sup> (tablica 3). Varijanta IMP-3 opisana je u Japanu 1998. godine u izolatu *Shigella flexneri*.<sup>25</sup> Razlikuje se od IMP-1 po zamjeni adenina gvaninom na poziciji 640, što rezultira promjenom aminokiseline (glicin za serin na poziciji 16 u polipeptidnom lancu). To je bio prvi opis metalo- $\beta$ -laktamaze u tipičnom izvanbolničkom izolatu.<sup>26</sup> IMP-4 je metalo- $\beta$ -laktamaza prvi put opisana u Hong Kongu 2001. godine u izolatima *A. baumannii* koji su uzrokovali hospitalne epidemije,<sup>27</sup> dok je IMP-5 prvi put opisana u urinarnom izolatu *A. baumannii* u Portugalu iz 1998. godine.<sup>28</sup> IMP-5 pokazivala je veći stupanj srodnosti s IMP-1, IMP-3 i IMP-4 nego s IMP-2. *Bla*<sub>IMP-5</sub> bila je jedina genska kasetna u integronu grupe 1, koji je nazvan In76. To je bio prvi opis IMP  $\beta$ -laktamaza u Portugalu i drugi u Europi.<sup>28</sup> IMP-6 prvi je put opisana 2001. u urinarnom izolatu *Serratia marcescens* u Japanu kao što je prikazano u tablici 1.<sup>29</sup> IMP-7 opisana je u izolatima *P. aeruginosa* u Kanadi 1995. i 1996.<sup>30</sup> Varijanta IMP-8 opisana je u 36 izolata *Enterobacter cloacae* iz Tajvana.<sup>31</sup> IMP-9 opisana je u izolatu *P. aeruginosa* iz Kine u 2000.<sup>32</sup> Nedavne publikacije potvrđuju širenje IMP metalo- $\beta$ -laktamaza u SAD-u i Australiji koje su dugo vremena bile slobodne od metalo- $\beta$ -laktamaza.<sup>3,15</sup> Do danas je opisano 47 alelskih varijanata ovog enzima (<http://www.lahey.org/Studies/other.asp#table1>, posljednji pristup 21. studenoga 2013). Posljednja publicirana alelska varijanta, IMP-35, otkrivena je u izolatu multirezistentnog *P. aeruginosa* na belgijsko-njemačkoj granici.<sup>33</sup>

Druga, ujedno najučestalija porodica metalo- $\beta$ -laktamaza, jesu VIM-enzimi (tablica 1). Hidroliziraju gotovo sve  $\beta$ -laktame osim aztreonama i mogu uzrokovati epidemije nozokomijalnih infekcija.<sup>20</sup> Prva VIM metalo- $\beta$ -laktamaza (VIM-1) izolirana je iz izolata *P. aeruginosa* iz Verone 1997.<sup>34</sup> Ime dolazi od »Verona integron-related metallo- $\beta$ -lactamase«. Iako posjeduje samo 30%-tnu sličnost s IMP-enzimima, supstratni profil im je isti i uključuje sve  $\beta$ -laktame osim aztreonama. Gen *bla*<sub>VIM-1</sub> pri prvom opisu nalazio se unutar genske kasete klase I integrona smještenog na kromosomu. Poslije je varijanta VIM-1 opisana i u izolatima *E. coli*, *K. pneumoniae* i *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii* iz Grčke, *K. pneumoniae* i *P. stuartii* iz Francuske, *E. coli* i *K. pneumoniae* iz Španjolske.<sup>20,35,36</sup>

VIM-2  $\beta$ -laktamaza identificirana je u izolatu *P. aeruginosa* iz hemokulture neutropeničnog bolesnika iz Marseillea 1996. godine.<sup>37</sup> Razlikuje se od VIM-1 u jednoj aminokiselini. Izolat je bio rezistentan gotovo na sve  $\beta$ -laktame, dok je zadržao osjetljivost na aztreonam. VIM-2  $\beta$ -laktamaza nađena je također u *C. freundii* (Tajvan),<sup>31</sup> *E. cloacae* (Južna Koreja),<sup>38</sup> a poslije i u drugim enterobakterijama i nefermentativnim gram-negativnim bakterijama. Danas je VIM-2 najčešće opisana metalo- $\beta$ -laktamaza u cijelom svijetu pa je tako opisana i u Hrvatskoj, u izolatima *P. aeruginosa* iz KBC-a Split i KBC-a Zagreb<sup>39–40</sup> (tablica 2).

VIM-3 je  $\beta$ -laktamaza nađena u kliničkim izolatima *P. aeruginosa* s Tajvana.<sup>41</sup> VIM-4  $\beta$ -laktamaza opisana je prvi put u izolatima *P. aeruginosa* iz Grčke te nešto kasnije u izolatima *K. pneumoniae* i *E. cloacae* u Italiji kod bolesnika koji je prethodno dobivao terapiju karbapenemima.<sup>20,42</sup> VIM-5 je opisana u izolatu *P. aeruginosa* iz Turske 2003. godine.<sup>43</sup> VIM-6 je opisan u izolatu *P. putida* iz Singapura 2000. godine.<sup>44</sup> VIM-7 je prvi put opisana u SAD-u u izola-

Tablica – Table 3. Najvažnije karbapenemaze iz klase A, B i D prema Ambleru u *Acinetobacter* spp. / The most important carbapenemases belonging to class A, B and D according to Ambler in *Acinetobacter* spp

Klasa/Class	Vrsta/Species	Država/Country	Godina prvog objavljivanja/Year of first report	Lokacija gena/Localization of the gene	Karboksipenicilin/Carboxypenicillin	Ureidopenicilini/Ureidopenicillins	Supstratni profil/Substrate profile				Osjetljivost na inhibitore/ Susceptibility to inhibitors	Referencija/Reference	
							Noviji cefalosporini/Third and fourth generation cephalosporins	Aztreonam	Imipenem/meropenem/Imipenem/meropenem	Referencija/Reference			
Klasa A/Class A													
KPC-1,2,4,10	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Portoriko/Puerto Rico	2009.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	R	R	R/R	PBA	104	
Klasa B/Class B													
IMP-2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Italija/Italy	1997.	Kromosom/Chromosome	R	R	R	R	S	R/R	EDTA	24	
IMP-4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Hong Kong	1994.	Kromosom/Chromosome	R	R	R	R	S	R/R	EDTA	27	
IMP-5	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Portugal	1998.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	R	S	R/R	EDTA	28	
NDM-1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Češka/Czech Republic	2010.	Kromosom/Chromosome	R	R	R	R	S	R/R	EDTA	105	
Klasa D/Class D													
OXA-23	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ujedinjeno Kraljevstvo/United Kingdom	1986.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	R	S	R/R	-	62	
OXA-24/40	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Španjolska/Spain	1997.	Kromosom/Chromosome	R	R	R	R	S	R/R	-	63	
OXA-58	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Francuska/France	2003.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	R	S	R/R	NaCl	64	
OXA-143	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Njemačka/Germany	2009.	Plazmid/Plasmid	R	R	R	R	S	R/R	-	65	

Kratice/Abbreviations:

R – rezistentan/resistant, I – umjereno osjetljiv/intermediate susceptible, S – osjetljiv/susceptible, EDTA – etilen-diamin-tetraacetna kiselina/ethylene-diamine-tetraacetic acid, PBA – fenilboronična kiselina/phenylboronic acid



tu *P. aeruginosa* iz 2001. i to je bio prvi izolat s metalo- $\beta$ -laktamazom u toj državi.<sup>45</sup> U *P. aeruginosa* opisane su poslije alelske varijante, VIM 8-11.<sup>46</sup> VIM-12 je nađen u izolatu *K. pneumoniae* u Grčkoj 2007. godine. Poslije su pojavu VIM-12 opisali i u izolatima *E. coli* i *E. cloacae*, također iz Grčke.<sup>47</sup> Varijante VIM-13-VIM-18 opisane su samo u izolatima *P. aeruginosa* iz Španjolske, Italije, Bugarske, Njemačke, Grčke i Indije.<sup>46</sup> VIM-19  $\beta$ -laktamaza opisana je u izolatu *K. pneumoniae* iz Grčke u 2008. Soj je bio također pozitivan na KPC-2, CMY-2 i CTX-M-15  $\beta$ -laktamazu.<sup>48</sup> Ista karbapenemaza opisana je u *E. coli*, *K. pneumoniae* i *P. stuartii* iz Alžira.<sup>46</sup> Do sada je opisano 39 alelskih varijanta VIM metalo- $\beta$ -laktamaza (<http://www.lahey.org/Studies/other.asp#table1>, posljednji pristup 21. studenoga 2013).<sup>49</sup>

U novije metalo- $\beta$ -laktamaze spadaju GIM, SPM, SIM, NDM te DIM. GIM dolazi od riječi »German imipenemase« i ta metalo- $\beta$ -laktamaza prvi je put opisana u Njemačkoj u izolatu *P. aeruginosa* 2004. godine<sup>50</sup> (tablica 2). SPM dolazi od riječi »San Paolo imipenemase« i prvi put je opisana u Brazilu u izolatu *P. aeruginosa* 2001. godine.<sup>51</sup> U žene koja je prije hospitalizacije u Baselu, Švicarska, boravila u Brazilu, opisan je izolat *P. aeruginosa* koji je posjedovao enzim SPM-1, što je ujedno bilo jedini opis izolata s ovim enzimom u Europi (tablica 2).<sup>52</sup>

Jedna od novije opisanih MBL je SIM. SIM dolazi od riječi »Seul imipenemase«,<sup>53</sup> a srodna je s IMP metalo- $\beta$ -laktamazama (tablica 2). SIM-1 MBL opisana je u *P. aeruginosa* i *A. baumannii*. NDM je nova porodica metalo- $\beta$ -laktamaza koje nisu srodne s ostalim porodicama (tablica 1).<sup>54</sup> Enterobakterije koje produciraju NDM  $\beta$ -laktamazu velik su terapijski problem zbog toga što plazmidi koji sadržavaju gen *bla*<sub>NDM</sub> mogu imati i do 14 determinanata rezistencije na antibiotike koji se mogu prenijeti konjugacijom na ostale bakterije, što rezultira multirezistentnim ili panrezistentnim fenotipom. Za sada su enzimi NDM nađeni samo u enterobakteriji, *P. aeruginosa* i *A. baumannii*. U početku su NDM  $\beta$ -laktamaze bile ograničene na indijski potkontinent. Prvi NDM-pozitivni izolat u Europi bio je opisan u Švedskoj kod bolesnika koji je dobio infekciju uzrokovanu bakterijom *K. pneumoniae* u Indiji krajem 2007. godine.<sup>54</sup> Nakon 2008. ima sve više izvještaja o prijenosu NDM-1  $\beta$ -laktamaza-pozitivnih enterobakterija iz Indije u Europu, SAD, Kanadu, Aziju i Australiju koji se obično događa putovanjem bolesnika, a opisani su i slučajevi koji vuku podrijetlo iz Balkanske regije. Mnogi od bolesnika iz Europe, Sjeverne Amerike, Azije i Australije imaju u anamnezi put ili boravak u Indiji ili Pakistanu, a vrlo često se radi o bolesnicima koji su ondje bili hospitalizirani ili su primali medicinsku skrb.<sup>55,56</sup> Neki bolesnici koji su se vratili iz Indije imali su crijevnu kolonizaciju s bakterijama koje produciraju *bla*<sub>NDM-1</sub>, što upućuje na zaključak da se *bla*<sub>NDM</sub>-pozitivne bakterije nalaze u pitkoj vodi ili otpadnim vodama u Indiji.<sup>57</sup> NDM-1  $\beta$ -laktamaza nađena je i u izolatu *K. pneumoniae* iz Hrvatske,<sup>58</sup> a bolesnik je došao u Hrvatsku iz Bosne i Hercegovine i nije prethodno boravio na Indijskom poluotoku pa je moguće da se radi o »balkanskom klonu«. Najnovija porodica MBL su DIM  $\beta$ -laktamaze. DIM-1  $\beta$ -laktamaza kodirana je na integronu, a nađena u izolatu *Pseudomonas stutzeri* u Nizozemskoj.<sup>59</sup>

#### Klasa D

U molekularnoj skupini D  $\beta$ -laktamaza nalaze se oksacilinaze koje hidroliziraju karbapenem, tipične za vrstu *A. baumannii*.<sup>60</sup> Uzrokuju varijabilan stupanj rezistencije na karbapeneme, a hidroliziraju i ostale  $\beta$ -laktamske antibio-

tike uključujući i cefalosporine treće i četvrte generacije. OXA-51  $\beta$ -laktamaza intrinzična je kromosomska  $\beta$ -laktamaza vrste *A. baumannii* i sama po sebi ne uzrokuje rezistencije osim ako se ispred gena *bla*<sub>OXA-51</sub> nalazi insercijska sekvencija IS*Abal* koja uzrokuje hiperekspresiju gena i rezistenciju.<sup>61</sup> U stečene oksacilinaze ubrajamo grupe: OXA-23,<sup>62</sup> OXA-24,<sup>63</sup> OXA-58<sup>64</sup> i OXA-143.<sup>65</sup> Osim karbapenema ove  $\beta$ -laktamaze hidroliziraju i cefalosporine proširenog spektra i aztreonam (tablica 1). OXA-58  $\beta$ -laktamaza inhibirana je natrijevim kloridom. OXA-48  $\beta$ -laktamaza jest karbapenemaza grupe D koja se najčešće opisuje u enterobakteriji, a opisana je prvo u Turskoj među izolatima *Klebsiella pneumoniae* gdje se najviše proširila<sup>66,67</sup> iako postoje i izvještaji iz Njemačke i Belgije.<sup>68</sup>

#### Karbapenemaze u enterobakteriji

Stečena rezistencija na karbapeneme još je i sad relativno rijetka u enterobakteriji. Enzimska rezistencija na karbapeneme može nastati zbog produkcije karbapenemaza iz grupe A (KPC, IMI, NMC, SME)<sup>5-16</sup> koje su varijabilno osjetljive na inhibiciju klavulanskom kiselinom, metalo- $\beta$ -laktamaza iz serija IMP, VIM ili NDM<sup>31,35,36,42,46-48,54</sup> ili OXA-48  $\beta$ -laktamaze<sup>66-68</sup> kao što je prikazano u tablici 1. Rezistencija na karbapeneme može se razviti i zbog hiperprodukcije  $\beta$ -laktamaza proširenog spektra ili plazmidnih AmpC  $\beta$ -laktamaza u kombinaciji s gubitkom porina vanjske membrane.<sup>69-70</sup> U SAD-u dominiraju karbapenemaze iz grupe A i opisani su izolati *S. marcescens* sa smanjenom osjetljivosti na karbapeneme,<sup>5-7</sup> *E. cloacae* pozitivni na NMC-1  $\beta$ -laktamazu<sup>9</sup> i *K. pneumoniae* pozitivni na KPC  $\beta$ -laktamaze,<sup>10,12-13</sup> dok je u Kanadi nađena NDM-1  $\beta$ -laktamaza.<sup>54</sup> U Francuskoj također dominiraju karbapenemaze iz grupe A kao što je IMI-1  $\beta$ -laktamaza<sup>8</sup> opisana u *E. cloacae* te *K. pneumoniae* pozitivna na GES-1.<sup>19</sup> Za razliku od SAD-a i Francuske u Grčkoj dominiraju metalo- $\beta$ -laktamaze iz serije VIM u izolatima *E. cloacae* i *K. pneumoniae*,<sup>35-36,46,71</sup> ali je opisana i KPC-1  $\beta$ -laktamaza u izolatu *K. pneumoniae*<sup>14</sup> i *Salmonella* spp.<sup>12</sup> OXA-48  $\beta$ -laktamaza dominantan je tip karbapenemaze u izolatima *K. pneumoniae* u Turskoj,<sup>66,67</sup> dok u Izraelu i Ujedinjenom Kraljevstvu prevladavaju tipovi KPC-2 i KPC-3 također u *K. pneumoniae*.<sup>13-16,72</sup> KPC-pozitivni izolati *K. pneumoniae* opisani su i u Švicarskoj,<sup>73</sup> Njemačkoj,<sup>74</sup> Belgiji<sup>75</sup> i Italiji.<sup>76</sup> Na Dalekom istoku postoje izvještaji o pojavi KPC i NDM  $\beta$ -laktamaza u enterobakteriji.<sup>77,78</sup> U Grčkoj, Njemačkoj i Kini opisani su sojevi sa simultanom produkcijom KPC i metalo- $\beta$ -laktamaza.<sup>47,74,77</sup> U Hrvatskoj su do sada opisane stečene karbapenemaze porodice NDM<sup>58</sup> (*K. pneumoniae*), KPC (*K. pneumoniae*)<sup>79</sup> i VIM (*E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*) (neobjavljeni rezultati).

#### Karbapenemaze u *Acinetobacter baumannii*

Pojava karbapenemske rezistencije u *Acinetobacter* spp. važan je terapijski problem zbog vrlo ograničenih terapijskih opcija.<sup>80</sup> Prvi karbapenem-rezistentni *A. baumannii* opisan je u Ujedinjenom Kraljevstvu 1986. i nazvan je ARI-1.<sup>81</sup> *Acinetobacter baumannii* može postati rezistentan na karbapeneme zbog produkcije karbapenemaza, smanjene propusnosti vanjske membrane, promjena na molekulama PBP i efluksa.<sup>60,82</sup> Najčešće karbapenemaze u *Acinetobacter* spp. jesu metalo- $\beta$ -laktamaze iz serija VIM, IMP i SIM i oksacilinaze<sup>82,83</sup> koje hidroliziraju karbapenem kao što je prikazano u tablici 3. OXA-enzimi dijele se u četiri filogenetske gru-

pe: »OXA-23-like«,<sup>62</sup> »OXA-24-like«,<sup>63</sup> »OXA-58-like«,<sup>64</sup> »OXA143-like«<sup>65</sup> te intrinzična kromosomska OXA-51 β-laktamaza specifična za *A. baumannii*.<sup>60</sup> Grupa β-laktamaza »OXA-23-like« najproširenija je i opisana je u Ujedinjenom Kraljevstvu,<sup>84</sup> Italiji,<sup>85</sup> Bugarskoj<sup>62</sup> te na Dalekom istoku, a pojavila se i u Hrvatskoj (neobjavljeni rezultati). Grupa OXA-24/40 prethodno je opisana u Španjolskoj,<sup>63,86</sup> Portugalu,<sup>87</sup> SAD-u<sup>88</sup> i Češkoj.<sup>89</sup> Grupa OXA-58 opisana je u Francuskoj,<sup>90,91</sup> Grčkoj,<sup>64,92</sup> Njemačkoj<sup>93</sup> i Italiji.<sup>94</sup> U Francuskoj i Grčkoj OXA-58-pozitivni sojevi uzrokovali su hospitalne epidemije. Karbapenem-rezistentni *A. baumannii* bio je rijedak u Hrvatskoj do 2002. godine. Od tada se bilježi epidemijsko pojavljivanje karbapenem-rezistentnih acinetobaktera u KBC-u Split pri čemu je rezistencija nastala zbog hiperprodukcije OXA-51 β-laktamaze uslijed insercijske sekvencije IS*Aba1* ispred gena *bla*<sub>OXA-51</sub>.<sup>95,96</sup> Kasnija su istraživanja opisala pojavu OXA-72 β-laktamaze koja spada u grupu OXA-24/40 u izolatima iz KBC-a Split i KBC-a Zagreb.<sup>97-98</sup> OXA-72 β-laktamaza opisana je i u Francuskoj,<sup>99</sup> Južnoj Koreji,<sup>100</sup> Tajvanu,<sup>101</sup> Kini<sup>102</sup> i Brazilu.<sup>103</sup> U novije vrijeme opisane su i KPC i NDM β-laktamaze u acinetobaktera.<sup>104-105</sup>

### Karbapenemaze u *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* fenomen je u bakterijskoj rezistenciji jer posjeduje brojne prirodne mehanizme, poput konstitutivne ekspresije ampC β-laktamaze, efluksnih membranskih crpki i slabe propusnosti vanjske membrane, ali istodobno može steći nove mehanizme rezistencije, među kojima su i stečene karbapenemaze.<sup>106</sup> Do sada su u *P. aeruginosa* opisane karbapenemaze iz grupe A, poglavito GES-2, opisana 2000. godine u Južnoj Africi, GES-5, opisana u Francuskoj i Južnoj Africi, a nedavno i nova karbapenemaza GES-18, opisana u izolatu *P. aeruginosa* iz Belgije, koja u odnosu na GES-5 ima samo jednu aminokiselinsku supstituciju te kinetički profil jednak onom enzima GES-5.<sup>107-108</sup> Iz iste je grupe 2007. godine prvi put opisana KPC-2 karbapenemaza u izolatu iz Kolumbije,<sup>109</sup> nešto kasnije i KPC-5 karbapenemaza u izolatu pseudomonasa iz Portorika.<sup>110</sup> Iz grupe B opisane su metalo-β-laktamaze tipa IMP i VIM s brojnim alelskim varijantama u odnosu na prvo opisane IMP-1 i VIM-1, SPM-1, GIM-1, SPM-1, AIM-1 i NDM-1 metalo-β-laktamaze.<sup>107</sup> Enzimi VIM i IMP najčešće se nalaze u karbapenem-rezistentnom *Pseudomonas aeruginosa* kao što je prikazano u tablici 2.

Enzimi porodice IMP prvi su put otkriveni u Japanu 1988,<sup>21</sup> ali iako prošireni uglavnom po Japanu, relativno su rijetki u *P. aeruginosa*. U izolata *P. aeruginosa* u Europi opisane su varijante IMP-13, IMP-16, IMP-22, sve iz nozokomijalnih izolata iz Italije,<sup>49,111</sup> a posljednja je opisana varijanta IMP-29 iz dva izolata *P. aeruginosa* iz Francuske.<sup>112</sup> MBL iz porodice VIM prvi put je otkrivena u izolatu *P. aeruginosa* 1997. godine, a opisana 1999. u Italiji.<sup>34</sup> Francuska je 2001. godine opisala pojavu nove alelske varijante VIM-2 u *Pseudomonas aeruginosa* koja je do danas najčešće opisana i najviše proširena na svih 5 kontinenata svijeta.<sup>105,113</sup> Iz svijeta stižu opisi i novih alelskih varijanata s posljednjom opisanom, VIM-18 u multirezistentnom izolatu *P. aeruginosa* iz Indije.<sup>114</sup>

Treći tip metalo-β-laktamaze, SPM-1 iz izolata *Pseudomonas aeruginosa* iz Brazila opisan je 2002.<sup>51</sup> s izoliranim opisom pojavljivanja izvan zemlje podrijetla, i to u Švicarskoj, u bolesnice koja je prethodno boravila u Brazilu,<sup>52</sup> a četvrti, GIM-1, 2004. godine u *Pseudomonas aeruginosa* iz

Njemačke.<sup>50</sup> Posljednja opisana metalo-β-laktamaza jest AIM-1 (od »Adelaide imipenemase«) iz izolata *P. aeruginosa* imunokompromitiranog australskog domorodca.<sup>115</sup> U usporedbi s ostalim mediteranskim zemljama prevalencija ovih izolata u Hrvatskoj još je relativno niska i iznosi ispod 5% od karbapenem-rezistentnih izolata,<sup>116</sup> dok je primjerice u Grčkoj od imipenem-rezistentnih izolata *P. aeruginosa* njih 62% bilo pozitivno na VIM metalo-β-laktamazu.<sup>117</sup>

### Laboratorijska detekcija i identifikacija karbapenem-rezistentnih izolata

Sumnja na produkciju karbapenemaza proizlazi najčešće iz smanjene osjetljivosti izolata na karbapeneme u disk-difuzijskom ili dilucijskom testu (MIK za ertapenem ≥ 0,5 μg/ml, MIK za imipenem ili meropenem ≥ 1 μg/ml). Ovo nije pravilo, jer izolati koji luče karbapenemaze ne moraju pokazivati rezistenciju na karbapeneme, što otežava njihovu detekciju i kontrolu širenja. Prema smjernicama EUCAST-a iz 2012. godine meropenem, u smislu osjetljivosti i specifičnosti, može najbolje detektirati proizvodnju karbapenemaza.<sup>118</sup> Iako se u laboratoriju najčešće uočava rezistencija na ertapenem, ovaj karbapenem, iako vrlo osjetljiv kada su karbapenemaze u pitanju, nedovoljno je specifičan jer se rezistencija očituje i kod izolata koji posjeduju ESBL, ampC β-laktamaze, posebice u kombinaciji s gubitkom porina. Također je važno napomenuti da disk-difuzijska metoda, E-test i automatizirani sustavi nisu toliko pouzdani kao mikrodilucija ili agarska dilucija u određivanju osjetljivosti odnosno rezistencije.<sup>119</sup> Izolatu smanjene osjetljivosti na karbapeneme može se raditi modificirani Hodgeov test koji fenotipski dokazuje produkciju karbapenemaza, ali budući da nije dovoljno specifičan ni osjetljiv, prema smjernicama EUCAST ne bi ga trebalo rabiti. Fenotipska karakterizacija metalo-β-laktamaza radi se na temelju inhibicije odgovarajućim inhibitorima (EDTA, dipikolinska kiselina, fenilboronična kiselina, kloksacilin), koristeći se E-testom ili metodom kombiniranih diskova, bilo komercijalnih ili priređenih u laboratoriju.<sup>118</sup> Moguće je detektirati aktivnost karbapenemaze i s pomoću UV spektrofotometrijske metode koja zahtijeva ekstrakciju proteina i mjerenje brzine hidrolize imipenema. Ta metoda ima osjetljivost 100% i specifičnost 98%. Prednost je što ne zahtijeva veliki utrošak i može precizno razlikovati proizvođače karbapenemaze od sojeva koji imaju gubitak porina vanjske membrane, efluks, ESBL ili hiperprodukciju cefalosporina.<sup>119,120</sup> Zlatni je standard PCR metoda (lančana polimerazna reakcija) s početnicama specifičnim za karbapenemaze iz grupe A, B i D.<sup>118-120</sup> Obično su molekularne metode skupe, traže uvježbano osoblje i ne mogu detektirati nove gene. U novije vrijeme masena spektrometrija (Maldi-tof) može precizno identificirati pojedine tipove karbapenemaza. Biokemijski test Carba NP bazira se na promjeni boje kolonija zbog hidrolize imipenema, što izaziva promjenu pH-vrijednosti.<sup>118,119</sup> Test je osjetljiv i specifičan. Ne zahtijeva dodatnu opremu, ali se ne preporučuje u laboratorijima bez dovoljno iskustva u detekciji β-laktamaza.

### Terapija infekcija uzrokovanih karbapenemaza-pozitivnim izolatima

Optimalna terapija nije utvrđena jer su studije do sada rađene na relativno malom broju bolesnika da bi se uz dovoljnu snagu dokaza mogle stvarati preporuke. Potrebno je naglasiti da bakterije koje produciraju karbapenemazu često koloniziraju bolesnike, a ne inficiraju ih i da takve bolesnike

ne smijemo liječiti. Neke od terapijskih opcija jesu polimiksin B, polimiksin E (kolistin) i tigeciklin.

#### Polimiksini

Polimiksini (polimiksin B, polimiksin E-kolistin) kationski su polipeptidni antibiotici koji se sastoje od cikličkog dekapeptida povezanog amidnom vezom na masnu kiselinu.<sup>121</sup> Oni su nefrotoksični i neurotoksični i zasada ne postoje smjernice o optimalnom doziranju. Imaju dobar učinak na karbapenem-rezistentni *P. aeruginosa*, *A. baumannii* i enterobakterije, s izuzetkom *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp. te *Serratia marcescens* koje su otporne. Moraju se davati parenteralno, a djeluju samo na gram-negativne bakterije oštećujući vanjsku i citoplazmatsku membranu. Smatra se da se antibakterijsko djelovanje ostvaruje dvostrukim mehanizmom; prvo vezanjem i oštećivanjem vanjske membrane nakon čega uslijedi destabilizacija citoplazmatske membrane, što dovodi do gubitka funkcije selektivne permeabilnosti.<sup>121,122</sup> Rezistencija na kolistin češće se javlja u karbapenem-rezistentnim izolatima *K. pneumoniae* nego u nefermentativnih bakterija, jer povećana upotreba ovog lijeka može selekcionirati heterorezistentne mutante. Rezistencija na kolistin opisana je i u *A. baumannii* zbog potpunoga gubitka produkcije lipopolisaharida.<sup>123</sup> Iako nema jasnih podataka o optimalnoj dozi kolistina, čini se da trenutne preporuke o doziranju nisu prikladne ako se radi o mikroorganizmima s MIK-ovima iznad 0,5 µg/ml. U nedavnim studijama dokazan je povoljan učinak doze zasićenja od 6 do 9 MU kolistin metanesulfonata i doze održavanja od 4,5 do 6 MU svakih 12 sati (uvijek prilagođeno funkciji bubrega).<sup>121</sup>

#### Tigeciklin

Tigeciklin je derivat tetraciklina koji inhibira sintezu bjelančevina i u gram-pozitivnim i gram-negativnim bakterijama. Ima učinak na karbapenem-rezistentni *Acinetobacter* spp. i enterobakterije s izuzetkom *Proteus* spp., *Morganella* spp. i *Providencia* spp. Ne djeluje na *P. aeruginosa*. Rabi se za liječenje infekcija kože i mekih tkiva i intraabdominalnih infekcija. Moguće nuspojave, kao i kod ostalih tetraciklina, jesu smetnje probavnog sustava, fotosenzibilizacija, kloracija zubne cakline i oštećenje fetusa.<sup>124-125</sup> Tigeciklin se ne preporučuje u liječenju teških infekcija poput bakteriemije ili respiratornih infekcija. U urinu ne postiže dovoljne koncentracije. Pri uobičajenom doziranju od dvaput na dan 50 mg, najviše serumske koncentracije nešto su ispod 1 µg/ml, dok su MIK-ovi većine karbapenem-rezistentnih enterobakterija viši od tih vrijednosti.<sup>125</sup>

#### Fosfomicin

Derivat je fosfonske kiseline i inhibira sintezu stanične stijenke. Dobro djeluje *in vitro* na bakterije koje luče karbapenemaze, međutim, rezistencija se brzo razvija tijekom terapije pa se u monoterapiji ne preporučuje (izuzev infekcije urinarnog trakta).<sup>126</sup> U Hrvatskoj je još odobren samo pripravak za peroralnu primjenu u liječenju nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava.<sup>126</sup>

#### Novi lijekovi

Postoje i novi lijekovi koji su još u fazi istraživanja i nisu u terapijskoj primjeni kao što je NXL 104 koji je inhibitor β-laktamaza, a rabi se u kombinaciji s ceftazidimom i GSK 299 423 koji ima baktericidni učinak na sojeve što produciraju NDM, a djeluje na enzim topoizomerazu. ACHN-490 spada u aminoglikozide, ali nema učinka na NDM-pozitivne sojeve.<sup>127</sup>

#### Kombinacijska terapija

Čini se da bi kombinacija dvaju ili više djelotvornih lijekova za sada imala prednost u liječenju infekcija uzrokovanih gram-negativnim enterobakterijama koje produciraju karbapenemazu i u smislu prevencije razvoja rezistencije i u smislu utjecaja na preživljavanje.<sup>128,129</sup> Ako je MIK za meropenem manji od 4 µg/ml, meropenem se preporučuje dati u kombinaciji s kolistinom, tigeciklinom ili jednim aminoglikozidom (npr. amikacin je često učinkovit kod multirezistentnih sojeva). Ako je MIK za meropenem između 4 i 8 µg/ml, meropenem se zasad može dati u kombinaciji, ali ako se primijeni u višoj dozi i kontinuiranoj infuziji (trosatna infuzija 2 grama svakih 8 sati).<sup>128-129</sup> Kolistin se može dati i zajedno s tigeciklinom, rifampicinom ili doksiciklinom ako su *in vitro* djelotvorni.

#### Prevencija

Mjere prevencije koje bi trebale suzbiti širenje gram-negativnih bakterija koje produciraju karbapenem jesu racionalna uporaba antibiotika te rana detekcija i identifikacija takvih sojeva u bolničkim laboratorijima kako bi se na vrijeme provele mjere kontrole bolničkih infekcija i suzbilo širenje multirezistentnih izolata. Trebalo bi uzimati uzorke stolice ili obriske rektuma kod svih bolesnika na rizičnim odjelima (npr. jedinice intenzivnog liječenja) ili onih koji su bili prethodno hospitalizirani u endemičnim područjima ili duže hospitalizirani unutar ustanove koja ima karbapenem-rezistentne enterobakterije i na uzorcima provesti probir na produkciju karbapenemaza. Ako se dokaže da je soj fenotipski pozitivan na karbapenemazu (obično molekularna detekcija nije promptno moguća), izolat se šalje u referalni laboratorij, odmah se kontaktira tim za kontrolu bolničkih infekcija, pacijent se smješta u posebnu bolničku sobu (ako već nije bio u izolaciji koja bi se pogotovo za bolesnike koji dolaze iz endemskih područja ili s anamnezom prethodne izolacije karbapenem-rezistentnog soja trebala provesti do rezultata nadzornih kultura) uz mjere kontaktne izolacije. Ispituju se i probiru mogući kontakti bolesnika. Izuzetno se naglašava važnost pranja ruku kao kamena temeljca prevencije širenja multirezistentnih patogena. Ako nije moguće izolirati bolesnika, bolesnici sa sojevima koji produciraju karbapenemazu kohortiraju se, za njih se brinu posebne sestre (ako je to moguće) kojima na raspolaganju moraju biti rukavice, pregače i ogrtači za jednokratnu uporabu pri svakom kontaktu s bolesnikom ili njegovom okolinom. Ako se bolesnici grupiraju, s mjerama opreza moraju biti upoznati svi bolesnici, osoblje i posjetioči. Ove mjere moraju se provoditi dok su bolesnici hospitalizirani bez obzira na nalaze ponovnih nadzornih kultura. I nakon otpusta bolesnici i rodbina dobivaju upute za postupanje unutar kuće ili druge zajednice u koju bolesnik odlazi kako bi se i na taj način spriječilo moguće širenje multirezistentnih izolata u izvanbolničkom okruženju (2012 *CRE Toolkit – Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* (CRE). Dostupno na: <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit>)

#### Zaključak

Karbapenem-rezistentni sojevi enterobakterija i nefermentora velik su terapijski problem u bolnicama zbog vrlo limitiranih terapijskih mogućnosti. Zasada ne postoje klinički primjenjivi inhibitori karbapenemaza. Postoji velik rezervoar zdravih kliconoša u populaciji. Budući da su geni koji kodiraju te β-laktamaze locirani na mobilnim genskim



elementima, postoji velika mogućnost prijenosa gena između bakterija istih ili različitih vrsta.

## L I T E R A T U R A

- Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:1–17.
- Balfour JA, Bryson HM, Brogden RN. Imipenem/cilastatin: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the treatment of serious infections. *Drugs* 1996;51:99–136.
- Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:367–71.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211–33.
- Naas T, Vandael W, Sougakoff W, Livermore DM, Nordmann P. Cloning and sequence analysis of the gene for carbapenem hydrolyzing class A  $\beta$ -lactamase, SME-1 from *Serratia marcescens* S6. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1262–70.
- Gales AC, Biedenbach DJ, Winokur P, Pfaller A, Jones RN. Carbapenem-resistant *Serratia marcescens* isolates producing group 2F  $\beta$ -lactamase (SME-2) in the United States: results from the Mystic program. *Diagn Microbiol Infect Dis*;2001;39:125–7.
- Queenan AM, Shang W, Schreckenber P, Lolans K, Bush K, Quinn J. SME-3 a novel member of the *Serratia marcescens* SME family of carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agent Chemother* 2006;50:3485–7.
- Nordmann P, Mariotte S, Naas T, Labia R, Nicolas MH. Biochemical properties of a carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase of *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:939–46.
- Prottumarthy S, Moland ES, Jeretschko S, Swanzy R, Thomson KS, Fritsche TR. NMC-A carbapenem-hydrolyzing enzyme in *Enterobacter cloacae* in North America. *Emerg Infect Dis* 2003;9:999–1002.
- Yigit H, Quennan AM, Anderson GJ i sur. Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1151–61.
- Miriagou V, Tzouveleki LS, Rossiter S, Tzelepi E, Angulo JF, Whitchard JM. Imipenem resistance in *Salmonella* clinical isolate due to plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1297–300.
- Woodford NP, Tierno PM, Young K i sur. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem hydrolyzing class A  $\beta$ -lactamase KPC-3 in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4793–9.
- Bratu S, Landman D, Alam M, Tolentino E, Quale J. Detection of KPC carbapenem hydrolyzing enzymes in *Enterobacter spp.* from Brooklyn, New York. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:776–8.
- Cuzon G, Naas T, Demachy MC i sur. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from Greece. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;52:796–7.
- Currie B. The emergence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Infectious Disease Special Edition* 2012:9–13.
- Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmely Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3026–9.
- Bush K. Carbapenemases: Partners in crime. *J Glob Antimicrob Resist* 2013;1:7–16.
- Poirel L, Thomas IL, Naas T, Karim A, Nordman P. Biochemical sequence analysis of GES-1, a novel class A extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and the class I integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:622–32.
- Poirel L, Weldhagen GF, Naas T, De Champs C, Dove G, Nordmann P. GES-2 a novel class A  $\beta$ -lactamase with increased hydrolysis of imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2598–603.
- Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:440–58.
- Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:147–51.
- Iyobe S, Kusadokoro H, Ozaki J i sur. Amino acid substitutions in a variant of IMP-1 metallo- $\beta$ -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2023–7.
- Cornaglia G, Riccio ML, Mazzarol A, Lauretti L, Fontana R, Rossolini GM. Appearance of IMP-1 metallo- $\beta$ -lactamase in Europe. *Lancet* 1999;353:899–900.
- Riccio ML, Franceschini N, Boschi L i sur. Characterization of the metallo- $\beta$ -lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of bla<sub>IMP</sub> allelic variant carried by gene cassettes of different phylogeny. *Antimicrob Agents Chemother* 44:1229–35.
- O'Hara K, Haruta S, Sawai T, Tsunoda M, Iyobe S. Novel metallo  $\beta$ -lactamase mediated by a *Shigella flexneri* plasmid. *FEMS Microbiol Lett* 1998;162:201–6.
- Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K i sur. A novel integron like-element carrying the metallo- $\beta$ -lactamase gene bla<sub>IMP-3</sub>. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1612–5.
- Chu YW, Afzal Shah M, Huang E i sur. IMP-4, a novel metallo- $\beta$ -lactamase from nosocomial *Acinetobacter spp.* collected in Hong-Kong between 1994 and 1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:710–4.
- Da Silva GJ, Correia M, Vital C i sur. Molecular characterization of bla<sub>(IMP-5)</sub>, a new integron born metallo- $\beta$ -lactamase gene from an *Acinetobacter baumannii* nosocomial isolate in Portugal. *FEMS Microbiol Lett* 2002;24(215):33–9.
- Yano H, Kuga A, Okamoto R, Kitasato H, Kobayashi T, Inoue M. Plasmid-encoded metallo- $\beta$ -lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenems, especially meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1343–8.
- Gibb AP, Tribuddharat C, Moore RA i sur. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with a new bla<sub>IMP</sub> allele, bla<sub>(IMP-7)</sub>. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:255–8.
- Yan JJ, Ko WCK, Chuang C, Wu JJ. Metallo  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a university hospital in Taiwan: prevalence of IMP-8 *Enterobacter cloacae* and first identification of VIM-2 in *Citrobacter freundii*. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:503–11.
- Xiong J, Hynes F, Ye H i sur. Bla<sub>(IMP-9)</sub> and its association with large plasmids carried by *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the People's Republic of China. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:355–8.
- Pournaras S, Köck R, Mossialos D i sur. Detection of a phylogenetically distinct IMP-type metallo- $\beta$ -lactamase, IMP-35, in a CC235 *Pseudomonas aeruginosa* from the Dutch-German border region (Euregio). *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1271–6.
- Laurettil L, Riccio ML, Mazzariol A i sur. Cloning and characterization of bla<sub>VIM</sub>, a new integron-borne metallo- $\beta$ -lactamase gene from *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1584–90.
- Giakkoupi P, Xanthaki A, Kanelopoulou M i sur. VIM-1 metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greek hospitals. *J Clin Microbiol* 2003;41:3893–6.
- Galani I, Souli M, Chryssouli Z, Orlandou K, Giamarellou H. Characterization of a new integron containing bla<sub>VIM-1</sub> and aac(6')-IIc in an *Enterobacter cloacae* clinical isolate from Greece. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:634–8.
- Poirel L, Naas T, Nicolas D i sur. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo- $\beta$ -lactamase and its plasmid and integron-borne gene from *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:891–7.
- Jeong SK, Lee K, Chong Y i sur. Characterization of a new integron containing VIM-2, a metallo- $\beta$ -lactamase gene cassette, in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:397–400.
- Sardelić S, Pallechi L, Punda-Polić V, Rossolini GM. Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa*-carrying VIM-2 metallo- $\beta$ -lactamase determinants, Croatia. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1022–3.
- Bošnjak Z, Bedenić B, Mazzariol A, Jarža-Davila N, Šuto S, Kalenić S. VIM-2  $\beta$ -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Zagreb, Croatia. *Scand J Inf Dis* 2010;42:193–7.
- Yan JJ, Hsueh PR, Chien W i sur. Metallo- $\beta$ -lactamases in clinical *Pseudomonas isolates* in Taiwan and identification of VIM-3, a novel variant of the VIM-2 enzyme. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2224–8.
- Luzzaro F, Docquier JD, Colinon C i sur. Emergence in *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae* clinical isolates of the VIM-4 metallo- $\beta$ -lactamase encoded by a conjugative plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:648–50.
- Bahar G, Mazzariol A, Koncan R i sur. Detection of VIM-5 metallo- $\beta$ -lactamase in a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate from Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2004;282–3.
- Koh TH, Wang GC, Sng LH. IMP-1 and novel metallo- $\beta$ -lactamase, VIM-6 in fluorescent *Pseudomonads* in Singapore. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2334–6.
- Toleman MA, Rolson K, Jones RN, Walsh T. Bla<sub>VIM-7</sub> and evolutionary distinct metallo- $\beta$ -lactamase gene in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate from the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48: 329–32.
- Zhao W-H, Hu Z-Q. Epidemiology and genetics of VIM-type metallo- $\beta$ -lactamase in Gram-negative bacilli. *Future Microbiol* 2011;6:317–33.
- Pournaras S, Ikonomidis A, Tzouveleki LS i sur. VIM-12, a novel plasmid-mediated metallo- $\beta$ -lactamase from *Klebsiella pneumoniae* that resembles VIM-1/VIM-2 hybrid. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:5153–6.
- Pournaras S, Poulou A, Voulgari E, Vrioni G, Kristo I, Tsakris A. Detection of new metallo- $\beta$ -lactamase VIM-19 along with KPC-2, CMY-2 and CTX-M-15 in *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1604–7.
- Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- $\beta$ -lactamases: the quiet before the storm. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306–25.



50. *Castanheira M, Toleman MA, Jones RN, Schmidt FJ, Walsh TR.* Molecular characterization of  $\beta$ -lactamase gene, bla<sub>GIM</sub> encoding a new subclass of metallo  $\beta$ -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4654–61.
51. *Toleman MA, Simm AM, Murphy TA i sur.* Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo  $\beta$ -lactamase isolated in Latin America: report from the SENT antimicrobial surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:673–9.
52. *Salabi AE, Toleman MA, Weeks J.* First report of metallo- $\beta$ -lactamase SPM-1 in Europe. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:582.
53. *Lee K, Yum JH, Yong D i sur.* Novel acquired metallo- $\beta$ -lactamase gene, bla<sub>SIM-1</sub>, in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates, from Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4485–91.
54. *Yong D, Toleman MA, Giske CG i sur.* Characterization of a new metallo- $\beta$ -lactamase gene, bla<sub>NDM-1</sub>, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5046–54.
55. *Mulvey MR, Grant JM, Plewes K, Roscoe D, Boyd DA.* New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, Canada. *Emerg Infect Dis* 2011;17:103–6.
56. *Zarfel G, Hoenigl M, Leithner E i sur.* Emergence of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase, Austria. *Emerg Infectious Diseases* 2011;17:129–30.
57. *Wash T, Weeks J, Livermore D, Toleman A.* Dissemination of NDM-1 positive bacteria in New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:355–62.
58. *Mazzariol A, Bošnjak Z, Ballarini P i sur.* NDM-1 producing *Klebsiella pneumoniae*, Croatia. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:532–4.
59. *Poirel L, Rodriguez-Martinez J, Al Naiemi N, Debets-Ossenkopp Y, Nordmann P.* Characterization of DIM-1, an integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase from a *Pseudomonas stutzeri* clinical isolate in the Netherlands. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2420–4.
60. *Brown S, Amyes S.* OXA  $\beta$ -lactamase in *Acinetobacter*: the story so far. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:1–3.
61. *Turton JF, Ward ME, Woodford N i sur.* The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett* 2006;258: 72–7.
62. *Stoeva T, Higgins P, Bojkova K, Seifert H.* Clonal spread of carbapenem-resistant OXA-23-positive *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian university hospital. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:723–6.
63. *Bou G, Oliver A, Martinez-Beltran J.* OXA-24, a novel class D  $\beta$ -lactamase with carbapenemase activity in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1556–61.
64. *Pourmas S, Markogiannakis A, Ikonomidis A i sur.* Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:557–61.
65. *Higgins P, Poirel L, Lehmann M, Nordmann P, Seifert H.* OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D  $\beta$ -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5035–8.
66. *Gulmez D, Woodford N, Paleou MF i sur.* Carbapenem resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48 like carbapenemase and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:523–526.
67. *Aktas Z, Kayacan CB, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind A.* Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48 persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey. *Chemotherapy* 2008;54:101–6.
68. *Pfeifer Y, Schlatterer K, Engelmann E i sur.* Emergence of OXA-48-type carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in German hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2125–8.
69. *Segal H.* OmpK37 and reduced susceptibility to imipenem and meropenem in *Klebsiella pneumoniae*. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Abstract Book. Prag; 2004, abstract 902, p697.
70. *Elliot E, Brink AJ, Van Greune J i sur.* In vivo development of ertapenem resistance in a patient with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* with an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. *Clin Infect Dis* 2006; 42:95–8.
71. *Giakkoupi P, Xanthaki A, Kanelopoulou M i sur.* VIM-1 Metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greek hospital. *J Clin Microbiol* 2003; 41:3893–6.
72. *Woodford N, Zhang J, Warner M i sur.* Arrival of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1261–4.
73. *Baboue B, Widmer AF, Dubuis O i sur.* Emergence of four cases of KPC-2 and KPC-3 producing *Klebsiella pneumoniae*, introduced to Switzerland 2009–2010. *Euro Surveillance* 2011;16(11): Epub.
74. *Steinmann I, Kaase M, Gatermann S i sur.* Outbreak due to a *Klebsiella pneumoniae* strain KPC-2 and VIM-1 in a German University hospital, July 2010 to January 2011. *Euro Surveillance* 2011;16(11): Epub.
75. *Bogaerts P, Montasinos I, Rodriguez-Villabos H, Blairon L, Deplano A, Glupczynsky Y.* Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258-producing KPC-2  $\beta$ -lactamase in Belgium. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:361–76.
76. *Richier S, Frasson I, Bergo C, Parisi C, Cavallaro A, Palu G.* Transfer of KPC-2  $\beta$ -lactamase from *Klebsiella pneumoniae* to *Escherichia coli* in a patient: The first case in Europe. *J Clin Microbiol* 2011;49:2040–2.
77. *Li B, Sun JY, Liu QZ, Han LZ, Huang XH, Ni YX.* First report of *Klebsiella oxytoca* strains coproducing KPC-2 and IMP-8 carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2937–41.
78. *Tsang KY, Luk S, Lo JY, Tsang TY, Lai ST, Ng TK.* Hong-Kong experiences the »Ultimage superbug« NDM-1 Enterobacteriaceae. *Hong-Kong Med J* 2012. 18: 439–41.
79. *Bedenić B, Mazzariol A, Plečko V, Bošnjak Z, Barl P, Vraneš J, Cornaglia G.* First report of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Croatia. *J Chemother* 2012;24:237–9.
80. *Bergogne-Berenzin E, Towner KJ.* *Acinetobacter spp.* as nosocomial pathogens: microbiological, clinical and epidemiologic features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:48–65.
81. *Paton RH, Miles RS, Hood J, Amyes SGB.* ARI-1:  $\beta$ -lactamase mediated resistance to imipenem Int J Antimicrob Agents 1993;2:81–2.
82. *Livermore DM, Woodford N.* The  $\beta$ -lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends Microbiol* 2006;14: 413–20.
83. *Poirel L, Nordmann P.* Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microb Infect* 2006;12: 826–36.
84. *Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME i sur.* Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and Southeast England. *J Clin Microbiol* 2006;44:3623–7.
85. *Minadri F, D'Arezzo S, Antunes LC i sur.* Evidence of diversity among epidemiologically related carbapenemase producing *Acinetobacter baumannii* strains belonging to International Clonal Lineage II. *J Clin Microbiol* 2012;50:590–7.
86. *Acosta J, Merino M, Viedma E, Poza M, Sanz F, Otero JR, Chaves F, Bou G.* Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* harboring OXA-24 carbapenemase, Spain. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1064–7.
87. *Da Silva GJ, Quinteria S, Bertolo E i sur.* Long-term dissemination of an OXA-40 carbapenemase producing *Acinetobacter baumannii* in the Iberian Peninsula. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:255–8.
88. *Lolans K, Rice TW, Munoz-Price S, Quinn JP.* Multicity outbreaks of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50: 2941–045.
89. *Nemec A, Križova L, Maixnerova M i sur.* Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* in the Czech Republic is associated with the spread of multidrug-resistant strains of European clone II. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:484–9.
90. *Marque S, Poirel L, Heritier i sur.* Regional occurrence of plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58 in *Acinetobacter spp.* in Europe. *J Clin Microbiol* 2005;43:4885–8.
91. *Heritier C, Dubouix A, Poirel L, Marty N, Nordmann P.* A nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* isolates expressing the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:115–18.
92. *Tsakris A, Ikonomidis A, Poulou A i sur.* Clusters of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones producing different carbapenemases in an intensive care unit. *Clin Microbiol Inf* 2008;14:588–94.
93. *Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H.* Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:233–8.
94. *Lambiase A, Piazza O, Rossano F, Del Pezo M, Tufano R, Catania MR.* Persistence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strain in an Italian intensive care unit during a forty-six months study period. *New Microbiol* 2012;35:199–206.
95. *Goić-Barišić I, Bedenić B, Tonkić M, Katić S, Kalenić S, Punda-Polić V.* Molecular characterisation of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* in different intensive care units in University Hospital Split. *Croatia J Chemother* 2007;19:462–4.
96. *Goić-Barišić I, Bedenić B, Tonkić M i sur.* Occurrence of OXA-107 and ISAb1 in carbapenem-resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* from Croatia. *J Clin Microbiol* 2009;47:3348–9.
97. *Franolić-Kukina I, Bedenić B, Budimir A, Herljević Z, Vraneš J, Higgins P.* Clonal spread of carbapenem-resistant OXA-72 positive *Acinetobacter baumannii* in a Croatian university hospital. *Int J Inf Dis* 2011; 15:e706–e709.
98. *Goić-Barišić I, Towner KJ, Kovačić A i sur.* Outbreak in Croatia caused by a new carbapenem-resistant clone of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-72 carbapenemase. *J Hospit Infect* 2011;77:368–9.
99. *Barnaud G, Zihoune N, Ricard JD i sur.* Two sequential outbreaks caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 and OXA-72 oxacillinase in an intensive care unit in France. *J Hosp Infect* 2010;76:358–60.

100. Lee K, Kim MN, Choi TY *i sur.* Wide dissemination of OXA-type carbapenemases in clinical *Acinetobacter spp.* Isolates from South Korea. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:520–4.
101. Lu PI, Doumith M, Livermore DM, Chen TP, Woodford N. Diversity of carbapenem resistance mechanisms in *Acinetobacter baumannii* from a Taiwan hospital: spread of plasmid-borne OXA-72 carbapenemase. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:641–7.
102. Wang H, Guo P, Sun H *i sur.* Molecular epidemiology of clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter spp.* From Chinese hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4022–8.
103. Werneck JS, Picao RC, Carvalhaes CG, Cardoso JP, Gales A. OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* in Brazil: a case report. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:452–4.
104. Robledo IE, Aquino EE, Sante MI *i sur.* Detection of KPC in *Acinetobacter spp.* in Puerto Rico. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1354–7.
105. Hrabak J, Štolbova M, Študentova V. NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* isolated from a patient repatriated to the Czech Republic from Egypt, July 2011. *Eurosurveillance* 17 (7) doi 20085.
106. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* – a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol* 2009;58:1133–48.
107. Poole K. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. *Front Microbiol* 2011;2:1–13.
108. Bebrone C, Bogaerts P, Delbruck H *i sur.* GES-18, a new carbapenem-hydrolyzing GES-type  $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* that contains Ile80 and Ser170 residues. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(1):396–401.
109. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP, and the Colombian Nosocomial Resistance Study Group. First Identification of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1553–5.
110. Wolter DJ, Kurpiel PM, Woodford N, Palepou MF, Goering RV, Hanson ND. Phenotypic and enzymatic comparative analysis between the novel KPC variant, KPC-5, and its evolutionary variants, KPC-2 and KPC-4. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 557–62.
111. Pellegrini C, Mercuri PS, Celenza G *i sur.* Identification of bla<sub>(IMP-22)</sub> in *Pseudomonas spp.* in urban wastewater and nosocomial environments: biochemical characterization of a new IMP metallo-enzyme variant and its genetic location. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:901–8.
112. Jeannot K, Poirel L, Robert-Nicoud M, Cholley P, Nordmann P, Plésiat P. IMP-29, a novel IMP-type metallo- $\beta$ -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2187–90.
113. Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(Suppl. 3):S8–S14.
114. Castanheira M, Bell JM, Turnidge JD, Mathai D, Jones RN. Carbapenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* strains from India: evidence for nationwide endemicity of multiple metallo- $\beta$ -lactamase clones (VIM-2, -5, -6, and -11 and the newly characterized VIM-18). *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1225–7.
115. Yong D, Bell JM, Ritchie B, Pratt R, Toleman MA, Walsh TR. A novel sub-group metallo- $\beta$ -lactamase (MBL), AIM-1, emerges in *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) from Australia. *Abstr. 47th Intersci. Conf. Antimicrob Agents Chemother* 2007; C1-593:75.
116. Sardelic S, Bedenic B, Colinson-Dupuich C *i sur.* Infrequent finding of metallo- $\beta$ -lactamase VIM-2 in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from Croatia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2746–9.
117. Giakkoupi P, Petrikos G, Tzouveleki LS *i sur.* Spread of integron-associated VIM-type metallo- $\beta$ -lactamase genes among imipenem non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* strains in Greek hospitals. *J Clin Microbiol* 2003;41:822–5.
118. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. EUCAST, ([http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Consultation/EUCAST\\_guidelines\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_121222.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/EUCAST_guidelines_detection_of_resistance_mechanisms_121222.pdf)), dostupno od prosinca 2012.
119. Nodmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:487–9.
120. Levy-Hara G, Gould I, Endimiani A *i sur.* Detection, treatment and prevention of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: recommendations from an International Working Group. *J Chemother* 2013; 25(3):129–40.
121. Clausell A, Garcia-Subirats M, Pujol M, Busquets MA, Rabanal F, Cayal Y. Gram-negative outer and inner membrane models: insertion of cyclic cationic lipopeptides. *J Phys Chem* 2007;111:551–63.
122. Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin B sulphate and colistin: old antibiotics for emerging multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* 1999;33:960–7.
123. Moffatt JH, Harper M, Harrison P *i sur.* Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(12):4971–7.
124. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Johnson JL, Hsiung A, Dowzicky MJ. Tigecycline evaluation and surveillance trial (TEST) Group. In vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States; Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Programme 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:173–9.
125. Candel FJ, Calvo N, Head J *i sur.* A combination of tigecycline, colistin, and meropenem against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a renal transplant recipient: pharmacodynamic and microbiological aspects. *Rev Esp Quimioter* 2010;23(2):103–8.
126. Michalopoulos A, Vrtzili S, Rafailidis P *i sur.* Intravenous fosfomicin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:184–6.
127. Ryan SA, Kerri AT, Saarika S *i sur.* Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing bacteria. *South Med J* 2011; 104:40–5.
128. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C *i sur.* Predictors of mortality in bloodstream infections caused by carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55:943–50.
129. Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1116–23.



## Vijesti News

### 6. hrvatski kirurški kongres s međunarodnim sudjelovanjem

**15. – 18. 10. 2014.**  
**Zagreb, Sheraton Zagreb Hotel**

*Organizator:* Hrvatsko kirurško društvo HLZ-a

*Predsjednik Organizacijskog odbora:* prof. dr. sc. Mate Majerović, dr. med.

*e-mail:* prmatjase@kbc-zagreb.hr

*Kongresni servis:* Studio Hrg d.o.o., Zagreb, tel. 01/6183 140, 6110 450,

*e-mail:* kongres@studiohrg.hr

[www.surgery2014.com](http://www.surgery2014.com)

