



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**CHARAKTERYSTYKA CZYNNIKÓW ETIOLOGICZNYCH ZAKAŻEŃ  
I POTENCJALNYCH MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNYCH  
W ODDZIALE INTENSYWNEJ TERAPII**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

**mgr Agnieszka Litwin**

**Promotor**

**Dr hab. n. med. Wiesława Duszyńska**

**Wrocław, 2021 r.**

*Dziękuję całemu Zespołowi Laboratorium Mikrobiologicznego  
za życzliwość i cierpliwość podczas realizacji tego projektu.*

*Dziękuję również Zespołowi Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
za współpracę podczas powstawania publikacji.*

*Szczególne podziękowania kieruję do mojego promotora  
dr hab. n. med. Wiesławy Duszyńskiej za merytoryczną pomoc,  
wsparcie naukowe, zaangażowanie oraz nieustającą mobilizację.*

## Spis treści:

1. Charakterystyka zakażeń szpitalnych w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) z uwzględnieniem wskaźników epidemiologicznych i charakterystyki mikrobiologicznej .....	4
2. Temat badawczy i cel pracy doktorskiej.....	9
3. Spis publikacji wchodzących w skład dysertacji doktorskiej.....	12
4. Omówienie publikacji wchodzących w skład dysertacji doktorskiej.....	14
5. Wnioski.....	21
6. Piśmiennictwo.....	23
7. Publikacja nr 1 .....	26
8. Publikacja nr 2.....	41
9. Publikacja nr 3.....	49
10. Streszczenie w języku polskim.....	59
11. Streszczenie w języku angielskim.....	66
12. Zgoda Komisji Bioetycznej.....	72
13. Pisemne oświadczenie współautorów prac składających się na cykl publikacji.....	74

## **Charakterystyka zakażeń szpitalnych w OIT z uwzględnieniem wskaźników epidemiologicznych i charakterystyki mikrobiologicznej**

Zakażenia szpitalne HAIs (ang. Healthcare Associated Infections) są uważane za jeden z najpoważniejszych problemów współczesnej medycyny. Udowodniono naukowo iż, są one poważnym zagrożeniem dla zdrowia i życia pacjentów, powodują wydłużenie czasu hospitalizacji i znacząco podnoszą koszty leczenia [1]. Definicje zakażeń związanych z opieką zdrowotną stosowane w niniejszej dysertacji zostały opracowane przez zespół ekspertów powołanych przez Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób ECDC (ang. European Centre for Disease Prevention and Control) w 2009 roku, w celu ujednoczenia stosowanych we wszystkich krajach Unii Europejskiej i krajach współpracujących kryteriów rozpoznawania zakażeń w ramach monitorowania zakażeń [2]. Zakażeniem szpitalnym nazwano zakażenie, które wystąpiło w związku z udzieleniem świadczeń zdrowotnych w przypadku gdy choroba nie pozostawała w momencie udzielania świadczeń zdrowotnych w okresie wylegania albo wystąpiła po udzieleniu świadczeń zdrowotnych, w okresie nie dłuższym niż najdłuższy okres jej wylegania oraz które wystąpiło po 48 godzinach od przyjęcia lub wypisania z placówki medycznej [3]. Oddziały Intensywnej Terapii w związku ze stosowaniem inwazyjnych technik diagnostycznych, leczniczych i hospitalizacją najciężej chorych obarczone są największym ryzykiem występowania zakażeń szpitalnych. Zgodnie z wynikami opublikowanego w 2020 roku międzynarodowego, jednodniowego, wielośrodkowego badania EPIC III (ang. European Prevalence of Infection in Intensive Care) zakażenia rozpoznano u 53,6% chorych leczonych w Oddziałach Intensywnej Terapii. Wśród pacjentów z zakażeniami, pochodzenie szpitalne rozpoznano u 34,5% chorych, podczas gdy DA-HAIs (ang. Device Associated-Healthcare Infection) nabyte w OIT u 21,6 % chorych. W tym samym badaniu wykazano że największy odsetek wśród zakażeń stanowiły zakażenia pozaszpitalne (44 %) [4]. W Polskim wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w 2012-2013 roku (obejmującym region mazowiecki) zakażenia szpitalne stwierdzono u 39,8% chorych [5], podczas gdy w innym polskim wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w latach 2013-2015 stwierdzono je u 22,6% chorych [6]. Wyniki badań z OIT Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu wykazały, że częstość występowania zakażeń związanych ze stosowaniem urządzeń medycznych DA-HAIs /1000 pacjentodni wynosiła 17,49 i dotyczyła 18,69% chorych leczonych w OIT w okresie 2015-2017 [7]. Najczęstszą postacią kliniczną DA-HAIs w OIT jest zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (VAP - ang. Ventilator Associated Pneumonia), zwane także zapaleniem płuc związanym z intubacją (IAP - ang. Intubation Associated Pneumonia), podczas gdy rzadziej stwierdza się infekcje związane z cewnikowaniem

pęcherza moczowego (UTI – ang. Urinary Tract Infection) i infekcje krwi związane z cewnikiem donaczyniowym (CLA-BSI – ang. Central Line Associated Bloodstream Infection). Międzynarodowe rejestry zakażeń szpitalnych w OIT wykazują różnice w częstości/gęstości występowania VAP/1000 wentylacjodni, UTI/1000 cewnikodni, CLA-BSI/1000 cewnikodni, przy czym zaznaczyć należy że metodologia badań (rozpoznawanie zakażeń) jest także różna. Zgodnie z europejskim rejestrem monitorowania zakażeń w europejskich Oddziałach Intensywnej Terapii wg ECDC (z roku 2017) [8] i rejestrem amerykańskim wg. CDC/NHSN (z roku 2012 [9]) częstość występowania VAP , UTI i CLA-BSI wynosiła odpowiednio 9.5 i 0.9/1000 dni wentylacji, 3.6 i 1.7/1000 dni cewnika moczowego , 3.7 i 0.8 /1000 cewnika w żyłę centralnej . Rejestr z krajów niskobudżetowych /rozwijających się przeprowadzony przez INICC (ang. International Nosocomial Infection Control Consortium ) w latach 2012-2017 podaje, iż częstość VAP, UTI i CLA-BSI wynosiła odpowiednio 14.1/1000 dni wentylacji, 5.1/1000 cewnikodni , 5.05/1000 cewnikodni [10].

Badania mikrobiologiczne stanowią podstawę rozpoznawania, leczenia i ograniczania tych infekcji. Rolą laboratorium mikrobiologicznego jest wykrywanie czynników etiologicznych, które wywołują infekcje, monitorowanie lekooporności patogenów, udział w dochodzeniu epidemiologicznym w ognisku zakażeń, badania przesiewowe pacjentów oraz personelu medycznego, opracowanie zasad doboru próbki oraz jej właściwego pobrania oraz transportu aby wyeliminować błędy przedlaboratoryjne i zapewnić wiarygodność uzyskanych wyników. Do zadań laboratorium mikrobiologicznego w szpitalu należy też opracowywanie tzw. map mikrobiologicznych poszczególnych oddziałów aby ocenić profil drobnoustrojów izolowanych od hospitalizowanych pacjentów oraz map antybiotykooporności, co umożliwia opracowanie standardów terapii empirycznej. Mapowanie całościowe szpitala i poszczególnych oddziałów szpitalnych oparte jest na analizach wyników badań mikrobiologicznych i stanowi podstawę kształtowania szpitalnej polityki antybiotykowej oraz wdrażania skutecznych programów kontroli zakażeń szpitalnych i rozprzestrzeniania się drobnoustrojów [3, 11]. Zgodnie z wynikami badania EPIC III najczęstszymi patogenami zakażeń w OIT są bakterie Gram-ujemne (67,3%), podczas gdy bakterie Gram-dodatnie i grzyby stanowią odpowiednio 37% i 16,4% [4]. Międzynarodowy rejestr zakażeń szpitalnych w europejskich Oddziałach Intensywnej Terapii wg ECDC z 2017 roku wykazał zróżnicowanie w częstości występowania różnych gatunków patogenów odpowiadających za zakażenia szpitalne w różnych postaciach klinicznych zakażeń w różnych krajach [8]. Zgodnie z wynikami tego rejestru HAIs (bez udziału Polski) najczęstszymi patogenami zapaleń płuc w Europie w 2017 roku były: *P. aeruginosa* 19,9%, *S. aureus* 18,5%, *Klebsiella spp.* 15,2%, *E coli* 13,5%, *Enterobacter spp.* 10,4% , *Haemophilus spp.* 4,5% , podczas gdy patogenami UTI były: *E coli* 32,1%, *Enterococcus spp.*

20,6%, *Klebsiella spp.* 14,5%, *P. aeruginosa* 14,3%, *Proteus spp.* 6,4%, *Enterobacter spp.* 4,7%. W tym samym raporcie zanotowano, iż za infekcje krwi odpowiadają najczęściej szczepy: CNS (ang. coagulase-negative *Staphylococcus*) 23,6%, *Enterococcus spp.* 14,9%, *Klebsiella spp.* 12,4%, *S. aureus* 12 %, *P. aeruginosa* 9,5%, *E coli* 9,2%, *Enterobacter spp.* 8,3%, *Candida spp.* 4,5% [8]. *A. baumannii* jest obecnie jednym z najczęściej izolowanych szczepów bakteryjnych u pacjentów OIT w Polsce oraz w Europie południowej i południowowschodniej, który z powodu swojej wielolekooporności jest powodem ogromnych problemów terapeutycznych. Zgodnie z wynikami rejestru zakażeń szpitalnych z Oddziałów Intensywnej Terapii wg ECDC z 2016 roku (z udziałem Polski) szczep ten odgrywał dominującą rolę w patogenezie zapalenia płuc i należał do najważniejszych patogenów UTI i BSI. W tym samym badaniu stwierdzono że najczęstszymi patogenami zapalenia płuc w Polsce były szczepy: *A. baumannii* 35,7%, *Klebsiella spp.* 30,2%, *P. aeruginosa* 15,9%, *E coli* 7,9%, *Enterobacter spp.* 4,8%, *S. aureus* 3,2%, *Serratia spp.* 2,4%, podczas gdy patogenami UTI były *Enterococcus spp.* 26,3%, *Klebsiella spp.* 26,3%, *A. baumannii* 15,8%, *E coli* 10,5%, *P. aeruginosa* 10,5%, *Proteus spp.* 10,5%. W tym samym rejestrze najczęstszymi patogenami infekcji krwi w Polsce były: *P. aeruginosa* 27,8%, *Acinetobacter spp.* 22,2%, gronkowce koagulazo-ujemne CNS 22,2%, *Enterococcus spp.* 11,1%, *Klebsiella spp.* 5,6%, *S. aureus* 5,6%, *Enterobacter spp.* 5,6% [12]. Coraz częściej zakażenia szpitalne wywołują drobnoustroje wielolekooporne co stanowi znaczące ograniczenia możliwości skutecznego leczenia. Należą do nich szczepy określane jako MDR (ang. *multi-drug resistant*), XDR (ang. *extensively-drug resistant*) lub PDR (ang. *pan-drug resistant*). Patogeny te charakteryzują się podwyższonym potencjałem chorobotwórczym, a niekiedy wykazują pełną oporność na leki skierowane przeciw danej grupie drobnoustrojów, dlatego też są trudne do eradykacji zarówno u skolonizowanych pacjentów jak i ze środowiska szpitalnego [13].

W 2008 roku akronimem ESKAPE określono 6 gatunków bakterii, które najczęściej wywołują zakażenia szpitalne: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp.* [14].

Antybiotykooporność oznacza zdolność bakterii do przetrwania i namnażania się w obecności antybiotyku. Zjawisko nabywania wielooporności szczepów bakteryjnych wobec dostępnych antybiotyków jest problemem o globalnym zasięgu. Problemem „narastającej oporności” zajmuje się wiele organizacji i instytucji międzynarodowych, między innymi WHO, Komisja Europejska, Europejskie Towarzystwo Mikrobiologiczne (ESCMID), ECDC, EARS-Net a w Polsce Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (NPOA). Dane na temat oporności szczepów odpowiadających za zakażenia szpitalne w europejskich Oddziałach Intensywnej Terapii dostępne są między innymi na łamach rejestrów ECDC. Zgodnie z wynikami wyżej wymienionego rejestru zawierającego dane z

2016 roku, 24% szczepów *S. aureus* wykazywało oporność na metycylinę i 10% szczepów *Enterococcus spp.* wykazywało oporność na glikopeptydy. Oporność na cefalosporyny III generacji była stwierdzona u 16% szczepów *E coli*, 40% *Klebsiella spp.*, 34% *Enterobacter spp.* Oporność na karbapenemy była stwierdzona u 15% izolatów *Klebsiella spp.*, 26% *P. aeruginosa* i 64% *A.baumannii* [12]. Międzynarodowe rejestry antybiotykooporności szczepów EARS-Net z lat 2015-2018 wykazały duże różnice w lekooporności dla różnych gatunków drobnoustrojów w różnych krajach europejskich oraz wzrost odsetka szczepów wielolekoopornych w obserwowanym okresie (z 66,9% w 2015 roku do 73,3% w 2018) [15]. W latach 2015 i 2018 odsetek *A. baumannii* MDR w Europie wzrósł z 27,7% do 28,8% , *K. pneumoniae* ESBL(+) z 31,0% do 31,7% a *Enterococcus spp.* VRE z 10,5% do 17,3%. W tym samym okresie odsetek *P. aeruginosa* MDR oraz MRSA w Europie obniżył się z 15,1% do 12,8% i 19,0% do 16,4%.

W Polsce w latach 2015 i 2018 obserwowano wzrost odsetka szczepów *A. baumannii* MDR z 54,6% do 62,9%, *K. pneumoniae* ESBL(+) z 64,2% do 64,6% szczepów, MRSA z 15,8 % do 15,9 %, *Enterococcus spp.* VRE z 17,7% do 35,8%; zanotowano niewielki spadek *P. aeruginosa* MDR z 29,6% w 2015 roku do 29,4% w roku 2018 [15].

W rejestrze ECDC opublikowanym w 2020 [16] stwierdzono, że w Europie w 2018 roku 16,4% szczepów *S. aureus* wykazywało oporność na metycylinę a 17,3% szczepów *Enterococcus spp.* wykazywało oporność na glikopeptydy. Oporność na cefalosporyny III generacji była stwierdzona u 31,7% szczepów *Klebsiella spp.*. Niewrażliwość na karbapenemy była stwierdzona u 7,5% izolatów *Klebsiella spp.*, 17,2% *P. aeruginosa* i 31,9% *A.baumannii*, natomiast brak wrażliwości na aminoglikozydy była stwierdzona u 11,8% izolatów *P. aeruginosa*, 22,7% *Klebsiella spp.* i 31,9 % szczepów *Acinetobacter spp.*

Występowanie wielolekoopornych szczepów bakteryjnych w OIT jest najczęściej przyczyną stosowania a czasem nadużywania antybiotyków o szerokim spektrum aktywności zarówno w leczeniu empirycznym jak i celowanym. W badaniu EPIC III z 2017 roku wykazano że najczęściej stosowanymi antybiotykami u pacjentów OIT do leczenia zakażeń były: penicyliny (33,8%), karbapenemy (29,8 %), cefalosporyny (21,9%), glikopeptydy (18,1%), leki przeciw grzybicze (14,4%), chinolony (10,7%) oraz aminoglikozydy (8%) [4]. W latach 2009-2018 wg danych zawartych w raporcie ECDC średnie całkowite (łącznie w sektorze społecznym i szpitalnym) zużycie środków przeciwbakteryjnych ogólnoustrojowych po raz pierwszy wykazało statystycznie istotną tendencję spadkową w całej Unii Europejskiej, jednak rozpatrując tylko sektor szpitalny (bez podziału na rodzaj oddziału szpitalnego) zaobserwowano wzrost zużycia cefalosporyn, beta-laktamów (w tym karbapenemów) oraz innych antybiotyków. Wykazano również związek między konsumpcją karbapenemów a odsetkiem oporności drobnoustrojów na tę grupę antybiotyków, co

niewątpliwie sprzyja w rozprzestrzenianiu się bakterii odpowiedzialnych za zakażenia szpitalne [17].

Strategia ukierunkowana na ograniczenie występowania i rozprzestrzeniania się wysoko opornych bakterii w szpitalach jest niezwykle ważna. Została ona nakreślona w zaleceniu Rady Unii Europejskiej w sprawie bezpieczeństwa pacjentów, w tym również profilaktyki i kontroli zakażeń związanych z opieką zdrowotną [18]. Komisja wskazuje cztery podstawowe obszary działań w zakresie antybiotykooporności:

- monitorowanie występowania i rozprzestrzeniania się bakteryjnych szczepów wielolekoopornych oraz profilaktykę i kontrolę zakażeń i chorób zakaźnych,
- racjonalizację stosowania i zużycia antybiotyków, która ma na celu ograniczenie ich niewłaściwego stosowania,
- wspieranie działań i programów badawczych w poszukiwaniu nowych leków, produktów i alternatywnych metod terapii oraz profilaktyki zakażeń,
- współpracę międzynarodową z Komisją Europejską, krajami członkowskimi Unii oraz innymi grupami i organizacjami, które zajmują się antybiotykoopornością oraz zużyciem antybiotyków na poziomie międzynarodowym.

Środkami, które służą zapobieganiu rozprzestrzeniania się wieloantybiotykoopornych drobnoustrojów może być stworzenie krajowej grupy ekspertów zajmująca się strategią, do której należy gromadzeniem danych oraz interwencją na poziomie szpitalnym i krajowym. Warunkiem koniecznym jest również odpowiednio wyszkolony personel kontrolujący zakażenia oraz przeprowadzanie aktywnych badań przesiewowych u pacjentów z grup ryzyka przy przyjęciu do szpitala aby wykryć nosicieli wieloopornych szczepów bakteryjnych i możliwość ich izolacji lub kohortacji. Natomiast wg Światowej Organizacji Zdrowia absolutnie najważniejszym środkiem zapobiegania przenoszeniu się bakterii na terenie szpitala jest higiena rąk [19].

W zaleceniu Rady Unii Europejskiej w sprawie rozważnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu ludzi podkreślono, że kontrola oporności na antybiotyki możliwa jest tylko przez łączne zastosowanie środków zapobiegania rozwojowi zakażeń oraz ich kontroli, jak również rozważne stosowanie antybiotyków [20].



## Temat badawczy i cel pracy doktorskiej

Temat będący przedmiotem dysertacji doktorskiej to analiza mikrobiologiczna DA-HAIs nabytych w Oddziale Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Analiza zakażeń przedstawiona w niniejszej dysertacji objęła występowanie drobnoustrojów izolowanych w poszczególnych postaciach klinicznych, które w sposób ciągły są monitorowane epidemiologicznie: zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (VAP – ang. Ventilator Associated Pneumonia), infekcje związane z cewnikowaniem pęcherza moczowego (UTI – ang. Urinary Tract Infection) i infekcje krwi związane z cewnikiem donaczyniowym (CLA-BSI – ang. Central Line Associated Bloodstream Infection) jak też ocenę częstości występowania zakażeń szpitalnych oraz gęstości zakażeń w odniesieniu do 1000 pacjentodni. W pracach analizowano również wrażliwość szczepów na wybrane antybiotyki, występowanie patogenów alarmowych i wielolekooporność szczepów bakteryjnych oraz zużycie antybiotyków (na wybranych przykładach). W ośmioletniej analizie mikrobiologicznej przedstawiono częstość występowania patogenów alarmowych oraz trend zwiększania ich oporności na antybiotyki w okresie 2011-2018. W tej samej pracy przeanalizowano występowanie drobnoustrojów wielolekoopornych w zależności od miejsca zakażenia oraz trend wzrostu zakażeń w w/w okresie. Analizie poddano również zużycie karbapenemów, aminoglikozydów oraz fluorochinolonów. W kolejnej pracy poddano szczegółowej analizie trend występowania szczepu *A. baumannii* w OIT Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w 6-letniej obserwacji. W ostatniej pracy przeanalizowano *P. aeruginosa* pod względem jego naturalnej oraz nabytej oporności, omówiono leki rekomendowane w piśmiennictwie naukowym do zwalczania zakażeń wywołanych przez ten drobnoustrój, włączając także te, które są aktualnie w badaniach klinicznych.

Celem pracy doktorskiej była, między innymi, próba odpowiedzi na pytania:

1. Jakie patogeny są dominujące w poszczególnych postaciach klinicznych zakażeń szpitalnych ?
2. Czy w OIT istnieje wysoka częstość występowania patogenów „alarmowych” ?
3. Jaki jest trend w częstości występowania zakażeń *Acinetobacter baumannii* MDR, *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+), *Pseudomonas aeruginosa* MDR, MRSA, *Enterococcus spp.* VRE ?
4. Czy w patogenezie zakażeń szpitalnych dominują szczepy bakterii Gram-ujemnych, Gram-dodatnich czy szczepy grzybów drożdżopodobnych ?
5. Jaka jest wrażliwość poszczególnych patogenów na karbapenemy, penicyliny, wankomycynę, cefalosporyny ?
6. Jakie są możliwości terapeutyczne w kontekście wrażliwości szczepów patogennych?
7. Jak zmieniało się zużycie antybiotyków w OIT na podstawie analizy dawek dobowych ?

## **Material i metoda**

Badaniem objęto 3708 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie od 01.01.2011 do 31.12.2018. Analizie mikrobiologicznej poddano 846 szczepów bakteryjnych i grzybiczych. Baza danych została utworzona z wyników badań mikrobiologicznych Laboratorium Mikrobiologicznego USK oraz dokumentacji elektronicznej szpitala. W badaniu zastosowano także dane o zakażeniach szpitalnych oraz pacjentodniach, gromadzonych podczas rejestracji zakażeń szpitalnych HAIs w postaci comiesięcznych raportów oddziałowych. U każdego pacjenta przy przyjęciu do kliniki, a następnie raz w tygodniu, pobierano materiały, celem rozpoznania zakażenia lub kolonizacji, do rutynowych badań mikrobiologicznych (wymaz z gardła, wydzielina oskrzelowa, mocz, krew i wymaz z odbytu), a także dodatkowo w zależności od podejrzewanej postaci klinicznej zakażenia: krew, końcówkę cewnika donaczyniowego, wymaz z rany, płyny z jam ciała lub płyn mózgowo-rdzeniowy. Diagnostyka mikrobiologiczna zakażeń przeprowadzana była w certyfikowanym laboratorium mikrobiologicznym z uwzględnieniem zaleceń metodologii diagnostyki i interpretacji EUCAST (ang. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Patogenem alarmowym nazywano drobnoustroje lekooporne i zagrażające życiu, których rozprzestrzenianie się stanowi poważny problem epidemiologiczny. Wielooporność definiowano zgodnie z ustalonymi przez ECDC (ang. European Centre for Disease Prevention and Control) i CDC (ang. Centers for Disease Control and Prevention) definicjami [21, 22]. Do rozpoznawania zakażeń szpitalnych stosowano definicje ustalone przez ECDC [2, 23].

## **Spis publikacji stanowiących dysertację doktorską zatytułowaną „Charakterystyka czynników etiologicznych i potencjalnych możliwości terapeutycznych w Oddziale Intensywnej Terapii”**

Na dysertację doktorską składa się cykl publikacji (2-ch prac oryginalnych i 1 pogładowej) o łącznym wskaźniku IF 5.849 i 90 pkt KBN/MNiSW.

1. **Agnieszka Litwin**, Olga Fedorowicz, Wiesława Duszyńska „Characteristics of microbial factors of healthcare-associated infections including multidrug-resistant pathogens and antibiotic consumption at the University Intensive Care Unit in Poland in the years 2011-2018”. [International Journal of Environmental Research and Public Health](https://www.mdpi.com/1660-4601/17/19/6943/htm) 2020 Vol.17 no.19, art.6943 [14 s.], <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/19/6943/htm>  
DOI: 10.3390/ijerph17196943.  
**Punkty KBN/MniSW: 70,00**  
**Impact factor: 2,849**
2. Wiesława Duszyńska, **Agnieszka Litwin**, Stanisław Rojek, Aleksander Szczęsny, Alfonso Ciasullo, Waldemar Goździk „Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wrocław, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study”. [Infection and Drug Resistance](https://www.dovepress.com/analysis-of-acinetobacter-baumannii-hospital-infections-in-patients-tr-peer-reviewed-article-...) 2018 Vol.11, s.629-635, <https://www.dovepress.com/analysis-of-acinetobacter-baumannii-hospital-infections-in-patients-tr-peer-reviewed-article-...>  
DOI: [10.2147/IDR.S162232](https://doi.org/10.2147/IDR.S162232)  
**Punkty KBN/MniSW: 15,00**  
**Impact factor: 3,000**
3. **Agnieszka Litwin**, Stanisław Rojek, Wiesława Duszyńska. „Zakażenia o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów oddziałów intensywnej terapii - charakterystyka mikrobiologiczna i możliwości terapeutyczne (*Pseudomonas aeruginosa* infections in ICU patients - microbiological and therapeutic aspects)”. [Forum Zakażeń](https://evereth.pl/zakazenia-o-etiologii-pseudomonas-aeruginosa-u-pacjentow-oddzialow-intensywnej-terapii-charakterysty...) 2019 T.10 nr 6, s.395-403, <https://evereth.pl/zakazenia-o-etiologii-pseudomonas-aeruginosa-u-pacjentow-oddzialow-intensywnej-terapii-charakterysty...>  
DOI: [10.15374/FZ2019041](https://doi.org/10.15374/FZ2019041)  
**Punkty KBN/MniSW: 5,00**  
**Impact factor: 0,000**

Pierwsza publikacja (praca oryginalna) jest ośmioletnią analizą etiologii zakażeń szpitalnych oraz lekooporności drobnoustrojów na wybrane antybiotyki i ich zużycie w Oddziale Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Druga publikacja (praca oryginalna) jest analizą zakażeń szpitalnych (DA-HAIs) w pod względem częstości występowania infekcji szczepem *A. baumannii* oraz zmieniającej się wrażliwości tego drobnoustroju w czasie 6 letniej obserwacji w Oddziale Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Trzecia publikacja (praca pogładowa) dotyczy charakterystyki mikrobiologicznej oraz możliwości terapeutycznych w zakażeniach o etiologii *P. aeruginosa*.

## Omówienie publikacji wchodzących w skład dysertacji doktorskiej

### **PRACA NR 1.**

CHARACTERISTICS OF MICROBIAL FACTORS OF HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS INCLUDING MULTIDRUG-RESISTANT PATHOGENS AND ANTIBIOTIC CONSUMPTION AT THE UNIVERSITY INTENSIVE CARE UNIT IN POLAND IN THE YEARS 2011-2018

#### Cel pracy:

Celem badania była analiza czynników mikrobiologicznych zakażeń szpitalnych oraz lekooporności drobnoustrojów na wybrane antybiotyki oraz ich zużycie.

#### Materiał i metoda:

Badaniem retrospektywnym objęto 3708 chorych (1464 kobiet i 2244 mężczyzn; średnia wieku  $60,8 \pm 18$  lat) hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT) Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, u których rozpoznano 742 zakażenia szpitalne (DA-HAIs) w okresie od 01.01.2011 do 31.12.2018. Analizie poddano występowanie drobnoustrojów izolowanych w poszczególnych postaciach klinicznych zakażeń szpitalnych (VAP, UTI, CLA-BSI) oraz ich lekooporność, w tym występowanie „alert patogenów”, szczepów bakterii Gram-ujemnych MDR. W pracy przedstawiono także ocenę zużycia wybranych antybiotyków (ciprofloksacyny, amikacyny i karbapenemów).

#### Wyniki:

W ocenianym okresie u pacjentów z DA-HAIs, które stwierdzono u 742/3708 (20%) chorych leczonych w OIT wyhodowano 846 drobnoustrojów. Wśród wszystkich analizowanych patogenów DA-HAIs dominowały drobnoustroje Gram-ujemne, które stanowiły 71,6%, podczas gdy bakterie Gram-dodatnie i grzyby stanowiły odpowiednio 21,6% i 7%. *Enterobacterales* ESBL(+) stanowiły 21,4% wśród wszystkich drobnoustrojów Gram-ujemnych. Wśród wszystkich wyizolowanych patogenów *A. baumannii* MDR stanowił 263/846 (31,8%), *K. pneumoniae* ESBL(+) 96/846 (11,3%), *P. aeruginosa* MDR 35/846 (4,1%), MRSA 19/846 (2,2%), *Enterococcus faecium* HLAR VRE 11/846 (1,3%). Największą liczbę patogenów izolowano od pacjentów z VAP 458 (54,1%), w następnej kolejności z UTI 274 (32,4%) oraz CLA-BSI 114 (13,5%). Wśród czynników etiologicznych VAP dominującą rolę odgrywał *A. baumannii* MDR (41,9%) i *K. pneumoniae* ESBL(+) (11,6%). W UTI izolowano najczęściej *A. baumannii* MDR (21,9%) oraz *Candida spp.*

(13,1%). W zakażeniach CLA-BSI najczęściej identyfikowano MRCNS (29,8%) i *K. pneumoniae* ESBL(+) (13,2%). W przeprowadzonej analizie mikrobiologicznej wśród 846 szczepów odpowiedzialnych za DA-HAIs stwierdzono 463 „alert patogeny” (54,7%), w tym *A. baumannii* MDR 263/463 (56,8%), *P. aeruginosa* MDR 35/463 (7,6 %), MRSA 19/463 (4,1%) i *Enterococcus spp.* VRE 17/463 (3,7%). W badaniu stwierdzono znamiennej wzrost odsetka patogenów alarmowych z 34,6% w 2011 roku do 61% w 2018 roku ( $p=0.0008$ ). W 2011 roku najczęściej identyfikowanym „alert patogenem” był *A. baumannii* MDR 21/44 (44,7%), następnie *Enterobacterales* ESBL(+) 15/44 (34%) i *P. aeruginosa* MDR 8/44 (18,2%). W ostatnich latach przeprowadzanej analizy (2017/2018) obserwowano stałą dominację szczepów *A. baumannii* MDR stanowiących 52,4%/56,6% oraz szczepów *Enterobacterales* ESBL(+) stanowiących 22,2%/25,3%. W tym samym okresie stwierdzono także wzrost częstości występowania wśród patogenów alarmowych szczepów MRSA 14,3%/7,2% oraz *Enterococcus spp.* VRE 11,1%/7,2% w stosunku do 2011 roku. W latach 2011 vs 2018 zaobserwowano znamiennej statystycznie wzrost częstości zakażeń *A. baumannii* MDR 21/127 (16,54 % ) vs 47/136 (34,56 %);  $p= 0,0009$  i nieznamiennej *Enterobacterales* ESBL(+) /AMPC 15/44 (11,8 % ) vs 21/83 (15,44 %);  $p=0,3921$ . Zakażenia MRSA w przedstawionej analizie stwierdzano najczęściej u pacjentów z VAP (6,3%/3,9%), podczas gdy *Enterococcus spp.* VRE hodowano częściej u chorych z UTI (5,8%).

W analizowanym okresie oporność na karbapenemy wynosiła dla szczepów *A. baumannii* ( 94,3%), *P. aeruginosa*. (74,9%). Nie stwierdzono oporności na karbapenemy wśród szczepów *K. pneumoniae* ESBL(+). Wśród szczepów *A. baumannii* 97% było niewrażliwych na fluorochinolony i 96,6% opornych na aminoglikozydy. Wśród szczepów *K. pneumoniae* ESBL(+) 93,7% wykazywało oporność na fluorochinolony (co jednoznacznie wyklucza stosowanie tych leków w leczeniu empirycznym w przypadku spodziewanej oporności ESBL(+), podczas gdy jedynie 41,7% niewrażliwość na aminoglikozydy. Wśród szczepów *P. aeruginosa* oporność na aminoglikozydy dotyczyła 71,4%, na fluorochinolony 85,7%, co przy wysokiej oporności także wobec karbapenemów wskazuje na poszukiwanie opcji terapeutycznych wśród innych grup antybiotyków. W analizowanym okresie obserwowano wzrost oporności szczepu *A. baumannii* na wszystkie analizowane grupy antybiotyków (10 krotny wzrost oporności na meropenem, więcej niż 2 krotny wzrost oporności na ciprofloksacyne i więcej niż 3 krotny wzrost oporności na amikacynę, podczas gdy wśród szczepów *K. pneumoniae* zanotowano niewielki spadek oporności na amikacynę. Szczepy MDR stanowiły wśród *A. baumannii* i *P. aeruginosa* odpowiednio 72,6% i 9,7%. Oporność na metycylinę stwierdzono u 35,2% szczepów *S. aureus*. Wśród szczepów MRSA nie stwierdzono oporności na wankomycynę, która stanowi podstawową opcję terapeutyczną w tych zakażeniach. Oporność na wankomycynę stwierdzono wśród 30,9% szczepów *Enterococcus spp.*.

Wśród szczepów VRE nie stwierdzono natomiast oporności na linezolid, który może stanowić jedną z opcji terapeutycznych w tego typu zakażeniach. W obserwowanym okresie stwierdzono znaczący wzrost zużycia karbapenemów: 197,7 vs. 235,9 DDD/1000 pacjentodni ( $p=0,039$ ), 4- krotny spadek zużycia ciprofloksacyny 119,03 vs 27,71 DDD/1000 ( $p<0,0001$ ) i niewielki spadek zużycia amikacyny 33,5 vs. 30,7 /1000. Na uwagę zasługuje fakt, że wzrost zużycia karbapenemów w analizowanym okresie może korelować ze wzrostem, hodowanych z zakażeń szpitalnych patogenów alarmowych, głównie z mechanizmem oporności typu ESBL.

#### Wnioski :

Zakażenia nabyte w OIT występowały u 1/5 chorych. Największą ilość czynników mikrobiologicznych zakażeń wyizolowano z układu oddechowego. Dominującymi patogenami zakażeń szpitalnych były drobnoustroje Gram-ujemne. Najczęściej hodowanym w OIT patogenem był wielolekooporny *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ESBL(+) oraz *P. aeruginosa* MDR. W badaniu stwierdzono wzrost częstości występowania patogenów alarmowych, trend zwiększania ich oporności na antybiotyki w obserwowanym okresie i wzrost zużycia karbapenemów.



## **PRACA NR 2.**

ANALYSIS OF ACINETOBACTER BAUMANNII HOSPITAL INFECTIONS IN PATIENTS TREATED AT THE INTENSIVE CARE UNIT OF THE UNIVERSITY HOSPITAL, WROCLAW, POLAND: A 6-YEAR, SINGLE-CENTER, RETROSPECTIVE STUDY.

### **Cel pracy:**

Celem pracy była analiza zakażeń szpitalnych (DA-HAIs) w pod względem częstości występowania zakażeń szczepem *Acinetobacter baumannii* oraz zmieniającej się wrażliwości szczepu w czasie 6 letniej obserwacji.

### **Materiał i metoda:**

Badanie retrospektywne, którym objęto 2549 chorych leczonych w 20 łóżkowym Oddziale Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie od 01.01.2011 do 31.12.2016 roku. W badaniu oceniano trend występowania zakażeń szczepem *A. baumannii* wśród ogólnej liczny patogenów, wśród patogenów Gram-ujemnych oraz wśród poszczególnych postaci klinicznych zakażeń szpitalnych (VAP, UTI, CLA-BSI). Oznaczano częstość zakażeń *A. baumannii* w stosunku do ogólnej liczby zakażeń w poszczególnych latach oraz w stosunku do 1000 pacjentodni .W pracy oceniono ponadto odsetek wrażliwości szczepów *A. baumannii* na kolistynę, amikacynę, gentamycynę, imipenem, meropenem, ciprofloksacynę, trimetoprim/sufametoksazol.

### **Wyniki:**

Wśród 589 wyizolowanych szczepów odpowiedzialnych za 540 DA-HAIs (21,2%) u 2549 pacjentów OIT, zakażenia o etiologii *A. baumannii* stwierdzono u 183 (31%) chorych. Częstość występowania zakażeń o etiologii *A. baumannii* wynosiła 6,4/1000 pacjentodni. Zanotowano wzrost ogólnej liczby zakażeń szpitalnych wywołanych szczepem *A. baumannii* z 16,5% w 2011 do 41% w 2016 roku ( $p=0.0003$ ). W przeliczeniu liczby zakażeń szczepem *A. baumannii* /1000 pacjentodni hospitalizacji zaobserwowano także znamiennej wzrost zachorowań powodowanych tym szczepem w obserwowanym okresie z 3,39/1000 do 9,64/1000 ( $p=0,000$ ). Najwyższy wzrost odsetka zakażeń *A. baumannii* wśród patogenów Gram-ujemnych zaobserwowano w 2013 roku (61,4% ) i pomimo niewielkiego spadku w kolejnych latach, odsetek zakażeń w 2016 roku był wyższy niż w 2011 roku (26,6 % vs 54%,  $p=0.0005$ ). Zakażenia szczepem *A. baumannii* dotyczyły najczęściej VAP (53,3%) , w mniejszym stopniu UTI (32,2%) oraz CLA-BSI 85(14,4%). *A. baumannii* wykazywał 10,7%, 12,3%, 11,5%, 2,4% wrażliwości odpowiednio na amikacynę,

imipenem, meropenem, ciprofloksacyne i był wielolekooporny w 98,36 %. W obserwowanym okresie wykazano znamieny wzrost występowania zakażeń *A. baumannii* oraz oporność na karbapenemy i wysoką wieloantybiotykooporność. W przedstawionym badaniu w 2016 roku wrażliwość szczepu *A. baumannii* na fluorochinolony wynosiła 4,9%, na aminoglikozydy 12,2% a na karbapenemy tylko 7,3%. W analizowanym materiale nie stwierdzono oporności szczepu *A. baumannii* na kolistynę.

#### Wnioski:

Badanie wykazało trzykrotny wzrost częstości występowania zakażeń szpitalnych o etiologii *A. baumannii* w latach 2011- 2016. Analiza wrażliwości szczepu *A. baumannii* na antybiotyki aminoglikozydowe, karbapenemy, chinolony, sulfonamidy i kolistynę wykazała utrzymującą się 100% wrażliwość na kolistynę, narastającą oporność na karbapenemy, podczas gdy wobec pozostałych grup antybiotyków i chemioterapeutyków obserwowano bardzo wysoką oporność. Rozwiązanie problemu wysokiego i narastającego odsetka zakażeń *A. baumannii* wymaga wdrożenia programu zapobiegania zakażeniom szpitalnym i restrykcyjnego stosowania antybiotyków.

### **PRACA NR 3.**

## ZAKAŻENIA O ETIOLOGII PSEUDOMONAS AERUGINOSA U PACJENTÓW ODDZIAŁÓW INTENSYWNEJ TERAPII - CHARAKTERYSTYKA MIKROBIOLOGICZNA I MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

*P. aeruginosa* jest czynnikiem etiologicznym wielu postaci klinicznych infekcji zarówno ostrej, jak i przewlekłych. Z uwagi na problem oporności natury globalnej *P. aeruginosa* należy do patogenów zwanych alarmowymi. W pracy przedstawiono ogólną charakterystykę szczepów *P. aeruginosa*, mechanizmy oporności, wybrane opcje terapeutyczne (również do leczenia zakażeń wielolekoopornymi szczepami), a także proponowane dawkowanie leków u pacjentów septycznych z uwzględnieniem aktualnych zaleceń oraz zasad farmakokinetyki i farmakodynamiki. Pałeczka ropy błękitnej posiada zdolność do tworzenia biofilmu, który ma udział w patogenezie chorób przewlekłych, zwłaszcza zakażeń towarzyszących stosowaniu cewników, drenów oraz zakładaniu implantów ale również skutecznie chroni komórki *P. aeruginosa* przed szkodliwym wpływem środowiska zewnętrznego, działaniem antybiotyków oraz mechanizmami obronnymi układu odpornościowego gospodarza. U osób z sepsą wywołaną wielolekoopornym *P. aeruginosa* antybiotykoterapia celowana skojarzona (w szczególności we wstrząsie septycznym), z wykorzystaniem zasad farmakokinetyki i farmakodynamiki, stanowi zalecaną opcję terapeutyczną. Najczęściej w leczeniu zakażeń *P. aeruginosa*, bez uwzględnienia nabytych mechanizmów oporności, stosuje się antybiotyki, takie jak: ureidopenicyliny wraz z inhibitorami  $\beta$ -laktamaz (piperacylina z tazobaktamem), karboksypenicyliny (tykarcylina z kwasem klawulanowym – aktualnie jest w Polsce niedostępna), cefalosporyny III (ceftazydym) lub IV generacji (cefepim), karbapenemy (meropenem, imipenem), aztreonam, fluorochinolony (ciprofloksacyna, lewofloksacyna), aminoglikozydy (amikacyna, gentamycyna, tobramycyna, netylmycyna), polimyksyny (kolistyna). Narastająca lekooporność szczepu *P. aeruginosa* oraz innych patogenów zwanych potocznie alarmowymi o zasięgu globalnym zmusza do poszukiwania nowych form zwalczania tych drobnoustrojów. Do nowych leków, mających zastosowanie w leczeniu trudnych zakażeń wywołanych szczepami bakterii Gram-ujemnych, w tym *P. aeruginosa*, zalicza się m.in.: ceftolozan/tazobaktam, ceftazydym/awibaktam, meropenem/waborbaktam (zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w 2017 roku, niedostępny w Polsce). Ceftolozan/tazobaktam to preparat skojarzony cefalosporyny VI generacji z inhibitorem  $\beta$ -laktamaz, wskazania rejestracyjne w/w leku to: powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia układu moczowego. Obiecującym antybiotykiem do leczenia ciężkich zakażeń, aktywnym wobec Gram-ujemnych *Enterobacterales*

oraz *P. aeruginosa* opornych na ceftazydym, jest połączenie ceftazydym/awibaktam. Awibaktam to pierwszy nie- $\beta$ -laktamowy inhibitor laktamaz. Rekomendacje WSES (ang. World Society of Emergency Surgery) z 2017 roku zalecają zastosowanie ceftazydymu z awibaktamem lub ceftolozanu z tazobaktamem w terapii skojarzonej z metronidazolem i wankomycyną lub linezolidem u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym z zakażeniem wewnątrzbrzusznym pochodzenia szpitalnego. Dwa kolejne nowe leki z wrażliwością wobec *P. aeruginosa* (bez uwzględnienia oporności nabytej) – zarejestrowane przez FDA (ang. Food and Drug Administration) i EMA (ang. European Medicines Agency) – aktualnie niedostępne jeszcze w Polsce, to meropenem/waborbaktam i imipenem/relabaktam. Pierwszy z nich posiada wskazania rejestracyjne do leczenia m. in. zakażeń UTI oraz VAP i zakażeń szczepami MDR, natomiast drugi do leczenia zakażeń wewnątrzbrzusznych IAI (ang. Intra Abdominal Infection) oraz UTI. Obecnie do leczenia zakażeń wywołanych *P. aeruginosa* rekomenduje się kolistynę – w przypadku ratunkowej terapii celowanej w leczeniu infekcji *P. aeruginosa* MDR, w szczególności powodującego bakteriemię i sepsę. Fosfomycyna w formie dożylniej w przypadku stwierdzonej wrażliwości wobec *P. aeruginosa* (możliwa oporność nabyta) wykazuje działanie synergistyczne z: aztreonamem, lewofloksacyną, cyprofloksacyną, ceftazydymem, cefepimem, gentamycyną, piperacyliną, imipenemem (lub kolistyną, karbapenemem, tygecykliną, netylmycyną w przypadku szczepów MDR) i addycyjne z karbapenemami i aminoglikozydami.

#### Wnioski:

U osób z sepsą wywołaną wielolekoopornym szczepem *P. aeruginosa* antybiotykoterapia celowana skojarzona (w szczególności we wstrząsie septycznym), z wykorzystaniem zasad farmakokinetyki i farmakodynamiki, stanowi zalecaną opcję terapeutyczną. Nowe leki – takie jak ceftazydym/awibaktam, ceftolozan/ tazobaktam – stosowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym mogą stanowić potencjalną opcję terapeutyczną w leczeniu zakażeń *P. aeruginosa* MDR w wybranych przypadkach.

## WNIOSKI:

1. W badanym materiale wykazano, że najczęstszą grupą mikroorganizmów odpowiadających za zakażenia szpitalne nabyte w Oddziale Intensywnej Terapii, które stwierdzono u 1/5 chorych, były pałeczki Gram-ujemne (71,4%), wśród których dominowały szczepy *A. baumannii* MDR, *K. pneumoniae* ESBL(+), *P. aeruginosa* oraz *P. aeruginosa* MDR.
2. Ogólna liczba patogenów izolowanych z drzewa oskrzelowego u pacjentów z VAP była najwyższa i niewiele wyższa (54,1%) niż liczba szczepów odpowiadających za UTI i CLA-BSI jednocześnie.
3. Stwierdzono duże zróżnicowanie wśród czynników mikrobiologicznych DA-HAIs. Najczęstszymi patogenami VAP były szczepy *A. baumannii* MDR i *K. pneumoniae* ESBL(+). W przypadku UTI najbardziej popularne były szczepy *A. baumannii* MDR i *Candida spp.*, podczas gdy za CLA-BSI odpowiadały najczęściej MRSCN i *K. pneumoniae* ESBL(+).
4. Patogeny alarmowe zidentyfikowano u około połowy pacjentów z DA-HAIs, podczas gdy Gram-ujemne pałeczki MDR stwierdzono u 1/3 i 2/3 pacjentów odpowiednio w 2011 i 2018 roku.
5. Zakażenia o etiologii *A. baumannii* MDR dominowały wśród zakażeń szpitalnych nabytych w OIT i stwierdzono je u 1/3 chorych z rozpoznanymi DA-HAIs. Wykazało trzykrotny wzrost częstości zakażeń DA-HAIs szczepem *A. baumannii* MDR w latach 2011-2016.
6. W analizowanym materiale stwierdzono prawie dwukrotny wzrost zakażeń „alert patogenami” w obserwowanym okresie. W roku 2011 odsetek tych szczepów wyniósł 34,6% a w 2018 roku 61,0%.

7. Analiza wrażliwości patogenów wykazała 10-krotny wzrost oporności szczepu *A. baumannii* na karbapenemy (meropenem) w obserwowanym okresie, 100% wrażliwość na kolistynę i utrzymującą się 100% wrażliwość szczepów *K. pneumoniae* ESBL(+) wobec karbapenemów.
8. Stwierdzona wysoka oporność szczepów *A. baumannii* MDR i *P. aeruginosa* MDR wobec karbapenemów, fluorochinolonów i aminoglikozydów wskazuje na kolistynę jako podstawową opcję terapeutyczną.
9. Nowe antybiotyki takie jak ceftazydym/awibaktam, ceftolozan/ tazobaktam – stosowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym stanowią potencjalną opcję terapeutyczną w leczeniu zakażeń *P. aeruginosa* MDR w wybranych przypadkach.
10. Dowiedziono wzrost zużycia antybiotyków z grupy karbapenemów oraz niewielki spadek zużycia aminoglikozydów i czterokrotny fluorochinolonów, co wynika z dużego i narastającego odsetka szczepów bakterii Gram-ujemnych z mechanizmem oporności ESBL(+) i MDR, narastającej oporności wobec fluorochinolonów w obserwowanym okresie i konieczności stosowania karbapenemów w leczeniu empirycznym.
11. Znajomość bakteryjnej flory oddziału, profilu antybiotykowego oraz identyfikacja mechanizmów oporności pozwala na wykorzystanie uzyskanych informacji w celach klinicznych, dla poprawy wyników stosowanej terapii empirycznej, celowanej oraz profilaktycznej.
12. Wzmocnienie diagnostyki mikrobiologicznej oraz monitorowanie zużycia antybiotyków ułatwia prowadzenie prawidłowej polityki antybiotykowej oraz opracowanie procedur chroniących przed szerzeniem się przekazywanych przez drobnoustroje mechanizmów oporności i wpływających na redukcję zakażeń wywołanych przez patogeny alarmowe.

## PIŚMIENICTWO

1. Chia PY, Sengupta S, Kukreja A, Ponnampalavana SL, Tek NO, Marimuthu K „The role of hospital environment in transmissions of multidrug-resistant gram-negative organisms”; *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2020) 9:29.
2. European Centre for Disease Prevention and Control, Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Definicje zakażeń związanych z opieką zdrowotną (HAI). NPOA (online); <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Definicje-zakazen-szpitalnych.pdf>
3. [Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi \(Dz. U. 2008 r., nr234, poz. 1570\).](#)
4. [Vincent JL, Yasser S, Singer M et al „Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017”; JAMA. 2020;323\(15\):1478-1487. doi:10.1001/jama.2020.2717.](#)
5. Tomaszewski D, Rybicki Z, Duszyńska W “The Polish Prevalence of Infection in Intensive Care (PPIC): A one-day point prevalence multicenter study. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*” 2019; 28(7): 907-912. Available from:doi: 10.17219/acem/94147.
6. Walaszek M, Rozanska A, Bulanda M, Wojkowska-Mach J “Epidemiology of healthcare-associated infections in Polish intensive care. A multicenter study based on active surveillance , Polish Society of Hospital Infections Team”. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018; 162:XX.
7. Duszyńska W, Rosenthal VD, Szczesny A, Zajackowska A, Fulek M, Tomaszewski J "Device associated -health care associated infections monitoring, prevention and cost assessment at intensive care unit of University Hospital in Poland (2015-2017); *BMC Infect Dis* 2020 Oct 16;20(1):761. Epub 2020 Oct 16.

8. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC, 2019. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-1>.
9. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K et al. “National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012. Device –associated module.” *Am J Infection Control* 2013;41:1148-66. Available from: doi:10.1016/j.ajic.2013.09.002.
10. Rosenthal VD, Bat-Erdene I, Gupta D, Belkebir S et al. “International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017. Device associated module.” *Am J Infect Control*. 2019; 1-10. (Article in Press). Available from: <http://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.08.023>.
11. Fleischer M, Zienkiewicz M. „Mikrobiologiczne mapowanie szpitala”. *Forum Zakażeń* 2018;9(4):213-219.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-Associated Infections Acquired in Intensive Care Units. In ECDC Annual Epidemiological Report for 2016; ECDC: Stockholm, Sweden, 2018. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-careunits-annual-epidemiological-0> (accessed on 7 January 2017).
13. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB et al. “Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.” *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268–281.
14. Boucher H W, Talbot G H, Bradley J S, Edwards J E, Gilbert E Jr, Rice L B, Scheld M, Spellberg B, Barlett J. Bad “Bugs, No Drugs: No ESKAPE! “An Update from the Infectious Diseases Society of America. *IDSA Report on Development Pipeline, CID* 2009;48 (1 January). Available from: doi: 10.1086/595011.



15. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA(EARS-Net). Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA, annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
18. Council of the European Union. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Official Journal of the European Union (OJ C 151, 3.7.2009, p. 1).
19. World Health Organization. Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multidrug resistant organisms in health-care settings. Geneva: WHO; 2014. Available from: [http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO\\_literature-review.pdf](http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO_literature-review.pdf)
20. Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Official Journal of the European Communities. 2002 (45):13-6.
21. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Multidrug resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance, 26 Jul 2011.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Multidrug-Resistant Organism (MDRO) Definitions, [www.cdc.gov/nhsn/pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/pdf).
23. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Protocol version 4.3. Full scale survey and codebook. Stockholm: ECDC: 2012. Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/HAI/about\\_HAI-Net/Pages/PPS.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/HAI/about_HAI-Net/Pages/PPS.aspx)

**PUBLIKACJA NR 1**

**International Journal of Environmental Research and Public Health**

**Characteristics of Microbial Factors of  
HealthcareAssociated Infections Including  
Multidrug-Resistant Pathogens and Antibiotic  
Consumption at the University Intensive Care Unit  
in Poland in the Years 2011–2018**



Article

# Characteristics of Microbial Factors of Healthcare-Associated Infections Including Multidrug-Resistant Pathogens and Antibiotic Consumption at the University Intensive Care Unit in Poland in the Years 2011–2018

Agnieszka Litwin <sup>1</sup>, Olga Fedorowicz <sup>2</sup>  and Wiesława Duszyńska <sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Microbiology Laboratory, University Hospital Wrocław, 50-556 Wrocław, Poland; agalee9@op.pl

<sup>2</sup> Department of Clinical Pharmacology, Wrocław Medical University, 50-367 Wrocław, Poland; olga.fedorowicz@umed.wroc.pl

<sup>3</sup> Department and Clinic of Anesthesiology and Intensive Therapy, Wrocław Medical University, 50-367 Wrocław, Poland

\* Correspondence: wiesława.duszyńska@umed.wroc.pl; Tel.: +48-717332302; Fax: +48-717332309

Received: 15 August 2020; Accepted: 16 September 2020; Published: 23 September 2020



**Abstract: Introduction:** In recent years, an increase in healthcare-associated infections (HAIs) caused by resistant pathogens, which is a clinically troublesome trend, has been observed. The aim of the study was to analyze the microbial factors of HAIs and the drug resistance of microorganisms to selected antibiotics and their consumption. **Material and Methods:** The retrospective study included 3708 patients hospitalized in the intensive care unit (ICU) of the University Teaching Hospital in Wrocław, who were diagnosed with 742 HAIs in the period from 1 January 2011 to 31 December 2018. The aim of the study was the analysis of microorganisms isolated in the respective clinical forms of HAIs, including the occurrence of “alert pathogens”, presence of multidrug-resistant (MDR) strains, and consumption of selected antibiotics. **Findings:** During the study period, 846 microorganisms were cultured in patients with HAIs, and among them, *Acinetobacter baumannii* MDR represented 31.8%; *Klebsiella pneumoniae* ESBLs, 11.3%; *Pseudomonas aeruginosa* MDR, 4.1% and MRSA, 2.2%; and *Enterococcus* spp. vancomycin-resistant enterococci (VRE), 1.3%. Among all the pathogens, Gram-negative bacteria (GNB) were dominant (71.6%). Gram-positive bacteria and fungi accounted for 21.6% and 7%, respectively. The total number of strains responsible for ventilator-associated pneumonia (VAP), urinary tract infection (UTI), and central line-associated blood stream infection (CLA-BSI) was as follows: 458 (54.1%), 274 (32.4%), and 114 (13.5%), respectively. Among the etiological factors of VAP, there was a prevalence of *A. baumannii* MDR (41.9%), as well as in the case of UTI (21.9%). With regards to CLA-BSI, MRCNS (29.8%) was the dominant pathogen. The “alert pathogens” accounted for 54.7% of all the analyzed strains. The MDR strains represented 72.6% and 9.7% among *A. baumannii* and *P. aeruginosa*, respectively. In the years 2011 vs. 2018, an increase in infections with MDR bacilli was observed, 34.6% vs. 61.0% ( $p = 0.0008$ ), respectively, including *A. baumannii* MDR 16.54% vs. 34.56% ( $p = 0.0009$ ) and Enterobacterales ESBL+/AMPC 11.8% vs. 15.44% ( $p = 0.3921$ ). Resistance to methicillin was confirmed in 35.2% of *S. aureus* strains. Resistance to vancomycin was found among 30.9% of *Enterococcus* spp. The observed period was marked by an increase in the consumption of carbapenems: 197.7 vs. 235.9 defined daily dose (DDD)/1000 patients-days. **Conclusions:** Gram-negative bacteria were found to be dominant pathogens in healthcare-associated infections. The most frequently cultured pathogens were multidrug-resistant *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ESBL(+), and *P. aeruginosa*. The study showed an increase in the incidence of “alert pathogens” and MDR bacilli, as well as the tendency of a growing resistance to antibiotics during the observed period. Microbiological analysis of HAIs and the consumption of antibiotics is the necessary element of the proper antibiotic policy in hospitals.

**Keywords:** multidrug-resistant pathogens; healthcare-associated infections; intensive care unit; DDD

## 1. Introduction

Infections affect about 45–51% of patients treated in intensive care units (ICU) [1,2]. The etiology of healthcare-associated infections (HAIs) is traced to the invasiveness of diagnostic and therapeutic techniques and the severity of patients' conditions. Clinical forms of HAIs, which are most frequently subjected to monitoring in ICU patients, include ventilator-associated pneumonia (VAP), catheter-associated urinary tract infections (UTI), and central line-associated blood stream infections (CLA-BSI) [3,4]. The multicenter European Prevalence of Infection in Intensive Care study—EPIC (1992) showed predominance of infections (44.8% infected patients including 20.6% with ICU-acquired infections) caused by Gram-negative bacteria (GNB) (63.1%). In the same study *Enterobacteriaceae* were the most frequent infection pathogens (34.4%), while strains of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* accounted for 9% and 28.7% of infections, respectively, whereby staphylococcal infections were represented at the level of 30.1% and fungal infections comprised 17.1% [2]. Similarly, in the worldwide study The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care—EPIC II (2007) (51% infected patients), infections with Gram-negative etiology were predominant and were found among 62% of patients; 47% of patients were infected with Gram-positive strains and 19% of patients had infections with the fungal etiology. The percentage of MRSA in the same study was 10.2%, whereas the percentage of GNB with the extended spectrum beta-lactamase resistance mechanism was not specified [2]. According to the last worldwide multicenter EPIC III study (2017) (54% infected patients including 22% with ICU-acquired infections), GNB were still the most frequently found pathogens among ICU patients (67%), whereas Gram-positive pathogens (37%) and fungi (16%) were found less frequently [5]. The results of the Polish register of cases of sepsis in the years 2003–2009 showed that GNB accounted for severe infections in 58% of patients; Gram-positive bacteria (GPB) caused infections in 34% of patients and fungi resulted in infections in 16% of patients [6]. In the last decade, “alert pathogens”, which are defined as microorganisms playing a significant role in the development of resistance to many groups of antibiotics, and which were referred to as ESKAPE in the year 2008 after the first letters of their names: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and the *Enterobacteriales* family, are a serious clinical problem worldwide [7].

In certain regions of southern and central Europe, in patients treated in ICUs, we can observe an increase in the resistance related to strains of GNB, among which *A. baumannii* MDR was prevalent [8–10]. Moreover, an increase in infections caused by *K. pneumoniae* ESBL(+) and vancomycin-resistant enterococci (VRE) as well as MDR non-fermenting bacilli (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.) is a troublesome trend [8,11]. According to published data, in the last decade, the continuous pre-dominance of HAIs caused by strains of GNB (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) was observed, among which the percentage of MDR bacteria was very high (in Serbia, 88.9–97%; Egypt, 42.5–92.8%; Greece, 92.9%; India, 35–68%; Poland, 98.36% (*Acinetobacter* only), Italy, 66.7%; the U.S., 14.6–73.1%) [10–16]. During the same period, the frequency of HAIs with MRSA etiology was variable and amounted to 2.7% in Greece, 4.56% in Egypt, 10% in Poland, 13.8% in France, 25.8% in Spain, and 10.3% in Germany [12,13,17–19]. Microbiological analysis of infections (also called “microbiological mapping”), which is the subject of this paper, aims to evaluate the epidemiological situation in the hospital unit and is a necessary element of the proper antibiotic policy [20]. Despite recurrently published reports on microbial resistance by European Center Disease Control as well as Center Disease Control, the data on continuous microbiological analysis of infections from University Hospitals from Europe are lacking.

The aim of the presented study was to analyze the microbial factors of HAIs recorded during 8 years of observation at the ICU, their drug resistance to selected antibiotics, and the consumption of

selected antibiotics expressed in the defined daily dose (DDD). It is important to become familiar with trends related to the occurrence of alert pathogens and their sensitivity, to apply remedies aimed to prevent the spread of resistant strains, and to establish procedures for empirical antibiotic therapy [21].

## 2. Material and Methods

### 2.1. Data Collection

The retrospective study covered 3708 patients (1464 females and 2244 males; average age  $60.8 \pm 18$  years) who were hospitalized at the intensive care unit of the University Teaching Hospital in Wrocław, and who were diagnosed with HAIs in the period between 1 January 2011 and 31 December 2018. The database was drawn up on the basis of the results of microbiological tests performed at the Microbiological Laboratory of the University Teaching Hospital and the electronic records of the hospital. The study also uses the data regarding infections collected during the registration of HAIs in the form of monthly unit reports. The retrospective study was prepared with the consent of the Bioethical Committee of the Medical University in Wrocław no. KB-576/2016. The Institutional Ethics Committee's consent included approval for publication of the data. The patients' written consents were not required by the Ethics Committee of Wrocław Medical University because data collection was a part of the infection control program and a statement covering patients' data confidentiality was fully respected during data collection and the preparation of the manuscript.

In order to diagnose the infection or colonization, on admission to the ICU and then once a week, we subjected each patient to the sampling of materials for routine microbiological tests (throat swab, bronchial secretion, urine, blood, and rectal swab) and, additionally, depending on the suspected clinical form of the infection: blood, venous catheter tip, swab from a wound, fluids from body cavities, or cerebrospinal fluid. The study analyzed pathogens responsible for infections only, not for colonization. The following HAIs have been subjected to microbiological analysis in this paper: VAP, UTI, and CLA-BSI.

### 2.2. Microbiological Diagnosis of Infections

VAP was diagnosed microbiologically using mini-bronchoalveolar lavage (mini-BAL) or BAL with  $>10^4$  colony forming units (CFU)/mL. UTI was diagnosed in cases of bacterial loads in urine  $>10^3$  or  $<10^5$  CFU/mL, with the presence of no more than two pathogens and pyuria. CLA-BSI was diagnosed in cases of a positive blood culture and  $>15$  CFU in a semi-quantitative method or  $>10^3$  CFU/mL in a quantitative method from the tip of the vascular catheter [22]. Microbiological diagnostics of infections was carried out by a certified microbiological laboratory of the University Hospital in Wrocław, according to recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for methodology of diagnostic methods and interpretation [23]. Identification of Gram-positive and Gram-negative bacteria was carried out with the use of specific/appropriate biochemical tests and by applying automatic method (Gram-negative and Gram-positive card) in the Vitek 2 automatic system, according to Good Laboratory Practice principles. Susceptibility of microorganisms was also determined manually with the use of disk diffusion method on Muller–Hinton (BioRad, Berkeley, CA, USA) substrate and automatic method (AST-N332 card) in the Vitek 2 system.

### 2.3. Data Analysis

“Alert pathogens” were defined as very difficult in terms of treating bacterial strains, including *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., MRSA, and *Enterococcus faecium* according to the previously published definition [7]. MDR of the *A. baumannii* and *P. aeruginosa* strain was defined as resistance of the strain to at least three groups of antibiotics [9].

Strains of *A. baumannii* MDR, *P. aeruginosa* MDR, and *K. pneumoniae* ESBL(+) were analyzed in terms of the changing resistance (in the years 2011–2018) to carbapenems (imipenem, meropenem), quinolones (ciprofloxacin), and aminoglycosides (amikacin, gentamycin). The paper also presents the

assessment of consumption of selected antibiotics (amikacin, ciprofloxacin, imipenem, meropenem) in the years 2011, 2014, and 2018, calculated as the defined daily dose per 1000 patients-days.

The data were statistically analyzed using Statistica 10.0 (StatSoft. Inc. Tulsa, OK, USA). Variables were analyzed using Pearson's chi-square test or the chi-square test with Yates correction as appropriate.  $p < 0.05$  was considered significant.

#### 2.4. Ethical Approval

Approval of this study (no. KB-576/2016) was given by the Bioethics Committee of the Wrocław Medical University (Poland). The study was based on anonymous data, including laboratory results that were used retrospectively. The Bioethics Committee of Wrocław Medical University consent included approval for publication of the data without need of statement or consent from participants.

### 3. Findings

#### 3.1. The Most Prevalent Microorganisms Responsible for HAIs

In total, 3708 patients were hospitalized at the ICU during the analyzed period. Healthcare-associated infections were diagnosed in 20% patients. In this study, 742 HAIs caused by 846 microorganisms were detected. In 89 patients, more than one infection was observed, and 104 infections were caused by more than one pathogen. The total number of strains responsible for VAP, UTI, and CLA-BSI amounted to 458 (54.1%), 274 (32.4%), and 114 (13.5%), respectively. The most frequently isolated groups of microorganisms, irrespective of the clinical form of the infection, were GNB (71.4%), Gram-positive cocci (21.6%), and fungi (7%). Among all the microorganisms detected, *Acinetobacter baumannii* MDR consisted of 31.8%, *Klebsiella pneumoniae* ESBLs of 11.03%, *Pseudomonas aeruginosa* MDR of 4.1% and MRSA 2.2%, and *Enterococcus* spp. VRE of 1.3%.

Among the etiological factors of VAP, Gram-negative, non-fermenting *A. baumannii* MDR (41.9%) prevailed, followed closely by *P. aeruginosa* (13.7%) and *K. pneumoniae* ESBL(+) (11.6%). In the case of UTI, MDR *A. baumannii* (21.9%) and *Candida* spp. (13.1%) were isolated most frequently. In CLA-BSI, methicillin-resistant, coagulase-negative staphylococci (MRCNS) (29.8%) and *K. pneumoniae* ESBL(+) (13.2%) were dominant (Table 1).

**Table 1.** Etiological factors of hospital-acquired infections and their location in the years 2011–2018. The data were presented as the number of isolated strains and percentage of the overall number of isolated strains.

Pathogen	VAP	UTI	CLA-BSI	Sum
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR	192 (41.9)	60 (21.9)	11 (9.6)	263 (31.08)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	41 (8.9)	19 (6.9)	4 (3.5)	64 (7.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	22 (4.8)	10 (3.6)	3 (2.6)	35 (4.1)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	15 (3.3)	1 (0.4)	2 (0.7)	18 (2.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBLs	53 (11.6)	28 (10.2)	15 (13.2)	96 (11.3)
<i>Enterobacter cloacae</i> ESBLs	6 (1.3)	3 (1.09)	3 (1.09)	12 (1.4)
<i>Enterobacter aerogenes</i> ESBLs	-	-	1 (0.4)	1 (0.11)
<i>Escherichia coli</i> ESBLs	2 (0.44)	7 (2.5)	-	9 (1.06)
<i>Citrobacter freundii</i> ESBLs	1 (0.2)	-	-	1 (0.11)
<i>Serratia ficaria</i> ESBLs	-	1 (0.4)	-	1 (0.11)
<i>Proteus mirabilis</i> ESBLs	-	3 (1.09)	-	3 (0.35)
<i>Proteus vulgaris</i> ESBLs	-	1 (0.4)	-	1 (0.11)
<i>Enterobacter cloacae</i> AMP C	2 (0.44)	-	-	2 (0.2)
<i>Proteus mirabilis</i> AMP C	1 (0.2)	1 (0.4)	-	2 (0.2)
<i>Proteus vulgaris</i>	-	1 (0.4)	-	1 (0.11)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20 (4.4)	6 (2.2)	4 (3.5)	30 (3.5)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.35)

Table 1. Cont.

Pathogen	VAP	UTI	CLA-BSI	Sum
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Escherichia coli</i>	10 (2.2)	11 (4.0)	1 (0.4)	22 (2.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (1.09)	3 (1.09)	1 (0.4)	9 (1.06)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	-	1 (0.4)	1 (0.11)
<i>Morganella morganii</i>	2 (0.44)	-	-	2 (0.2)
<i>Serratia marcescens</i>	5 (1.09)	-	4 (3.5)	9 (1.06)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (0.2)	1 (0.4)	-	2 (0.2)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0.2)	12 (4.4)	-	13 (1.5)
<i>Proteus pennerii</i>	1 (0.2)	-	-	1 (0.11)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3 (0.6)	-	-	3 (0.35)
<i>Candida</i> spp.	10 (2.2)	36 (13.1)	13 (11.4)	59 (7.0)
MSCNS	2 (0.44)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.5)
MRCNS	-	1 (0.4)	34 (29.8)	35 (4.1)
MRSA	18 (3.9)	-	1 (0.4)	19 (2.2)
MSSA	29 (6.3)	-	1 (0.4)	30 (3.5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (0.44)	13 (4.7)	5 (4.4)	20 (2.4)
<i>Enterococcus faecium</i>	9 (2.0)	7 (2.5)	-	16 (1.9)
<i>Enterococcus faecium</i> VRE	1 (0.2)	5 (1.8)	-	6 (0.7)
<i>Enterococcus faecium</i> HLAR VRE	-	11 (4.0)	-	11 (1.3)
<i>Enterococcus faecalis</i> HLAR	-	9 (3.3)	2 (0.7)	11 (1.3)
<i>Enterococcus faecium</i> HLAR	-	22 (8.0)	5 (4.4)	27 (3.2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (0.6)	-	-	3 (0.35)
<i>Granulicatella</i> spp.	-	-	1 (0.4)	1 (0.11)
Sum (%)	458 (54.1)	274 (32.4)	114 (13.5)	846

Legend: n—number of isolated strains; %—percentage of microorganisms in the total number of isolations over the respective period.

### 3.2. Changes in the Prevalence of “Alert Pathogens” between 2011 and 2018

Among 846 strains resulting in HAIs, the “alert pathogens” comprised 54.7% (463). A significant increase in their number from 34.6% in 2011 to 61.0% in 2018 was observed ( $p = 0.0008$ ). During the total study period, the number of infections caused by *A. baumannii* MDR ( $p = 0.0009$ ), MRSA ( $p < 0.0001$ ), and VRE ( $p < 0.0001$ ) significantly increased (Table 2).

**Table 2.** Alert pathogens isolated from hospital-acquired infections in the years 2011—2018. The data were presented as numerical values and percentage of the overall number of isolates in individual years.

	2011 n = 127	2012 n = 115	2013 n = 80	2014 n = 81	2015 n = 86	2016 n = 100	2017 n = 121	2018 n = 136	Sum	p
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR, n (%)	21 (16.53)	20 (17.39)	35 (43.75)	33 (40.74)	33 (38.37)	41 (41)	33 (27.27)	47 (34.56)	263	0.0009
<i>Enterobacteriales</i> ESBL/AMPC	15 (11.8)	24 (20.87)	9 (11.25)	15 (18.52)	13 (15.12)	18 (18)	14 (11.57)	21 (15.44)	129	0.3920
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	8 (6.3)	10 (8.69)	3 (3.75)	4 (4.94)	5 (5.81)	2 (2)	0 (0)	3 (2.21)	35	0.1774
MRSA	0 (0)	3 (2.61)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	9 (7.34)	6 (4.4)	19	<0.0001
VRE	0 (0)	0 (0)	3 (3.75)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	7 (7.34)	6 (4.4)	17	<0.0001
Sum of “alert pathogens”	44	57	50	52	51	63	63	83	463	

Legend: p was calculated for relationships in the form of figures for the period between 2011 and 2018.

In the year 2011, the most frequently identified “alert pathogens” included *A. baumannii* MDR (44.7%), and then *Enterobacteriales* ESBL(+) (34%) and *P. aeruginosa* MDR (18.2%).

Analysis of the last two years of the study (2017/2018) demonstrated the continuous predominance of *A. baumannii* MDR among the cultured “alert pathogens”, representing 52.4%/56.6%, respectively, and *Enterobacterales* ESBL(+) representing 22.2%/25.3%. During the same period, there was also an observed increase in the presence of *Staphylococcus aureus* (MRSA) 14.3%/7.2% and *Enterococcus* spp. VRE 11.1%/7.2% among “alert pathogens” (Figure 1).

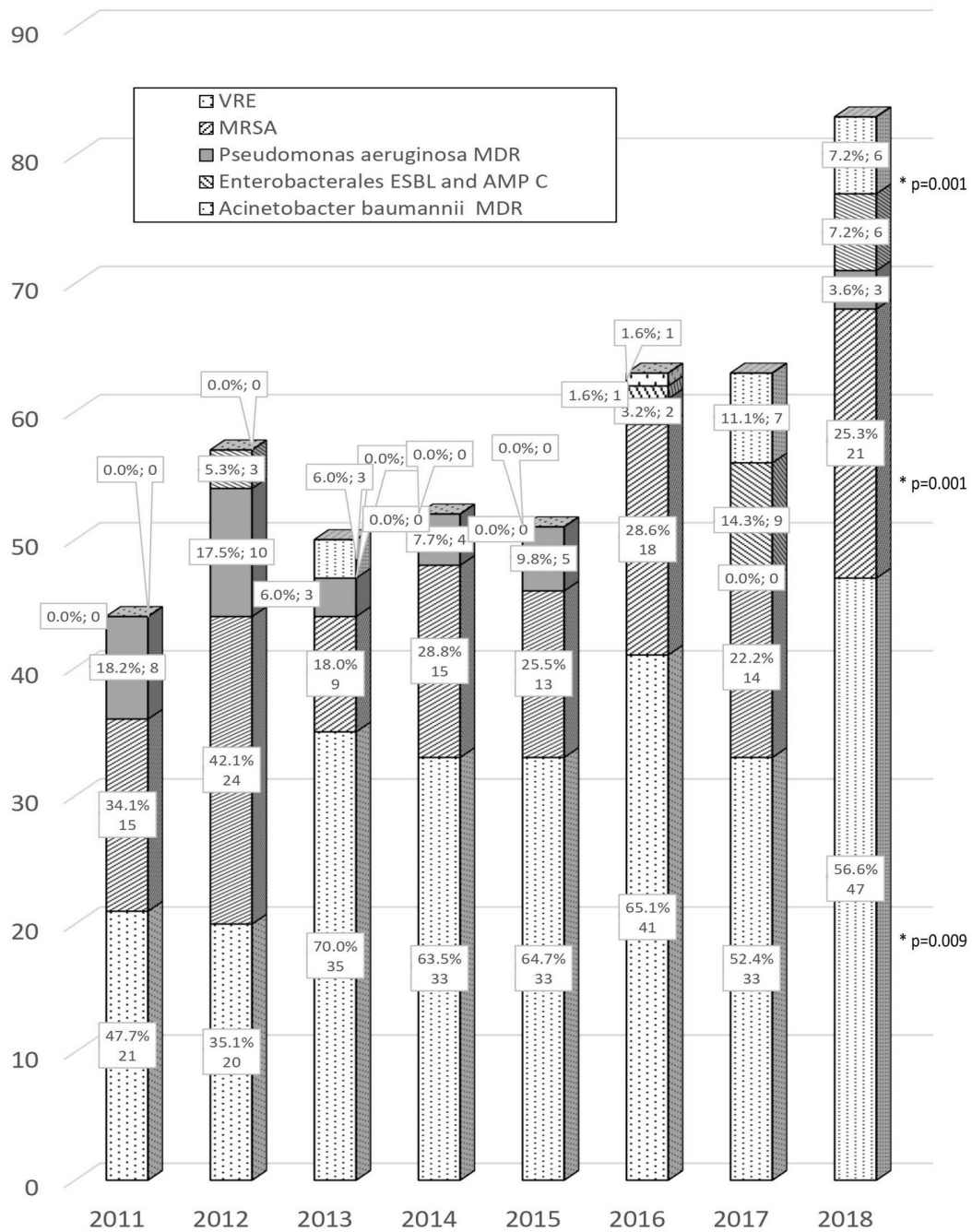
### 3.3. “Alert Pathogens” Antibiogram

Out of 263 studied *A. baumannii* strains, as many as 74.9% showed resistance to carbapenems (the value for imipenem and meropenem was averaged), with 97% showing insensitivity to fluoroquinolones and 96.6% demonstrating resistance to aminoglycosides (the value for gentamicin and amikacin was averaged). In the analyzed period, an increase in resistance *A. baumannii* to all the three analyzed groups of antibiotics was observed (10-fold increase in resistance to meropenem, more than twofold to ciprofloxacin and more than threefold to amikacin). The second pathogen most frequently found was *K. pneumoniae* ESBL(+), which demonstrated 93.7% resistance to fluoroquinolones and insensitivity to aminoglycosides only at the level of 41.7%. Among the strains of *K. pneumoniae* ESBL(+), we observed no resistance to carbapenems. In the analyzed period, a slight decrease in resistance of *K. pneumoniae* to amikacin was observed. On the other hand, *P. aeruginosa* MDR (the third most frequently cultured infectious pathogen) demonstrated the highest resistance to carbapenems (94.3%), with insensitivity to aminoglycosides in 71.4% and to fluoroquinolones in 85.7% of the cultured strains. The analysis of resistance *P. aeruginosa* showed a slow decline in resistance to meropenem and ciprofloxacin in the observed period (Table 3).

Analysis of MRSA strains (19/4.1%) demonstrated 100% sensitivity to vancomycin. *Enterococcus* spp. VRE, which occupies the last position among the analyzed alert strains, demonstrated 100% sensitivity to linezolid, with simultaneous 100% resistance to ampicillin.

Overall, the percentages of MDR bacteria among all isolated strains of *A. baumannii* and *P. aeruginosa* were 72.6% and 9.7%, respectively. *Enterobacterales* ESBL(+) represented 21.4% of all GNB. During the observed period, a significant increase in incidence of infections of *A. baumannii* MDR (21/127) 16.54% vs. (47/136) 34.56% ( $p = 0.0009$ ) and non-significant *Enterobacterales* ESBL+/AMPC (15/127) 11.8% vs. (21/136) 15.44% ( $p = 0.3921$ ) was observed in the years of 2011 vs. 2018. Overall, during the aforementioned period, the number of infections caused by MDR bacilli increased significantly from 34.6% to 61.0% ( $p = 0.0008$ ). Resistance to methicillin was confirmed in 35.2% of *S. aureus*. Among MRSA, no resistance to vancomycin was observed, while at the same time it was found among 30.9% of *Enterococcus* spp.





**Figure 1.** Alert pathogens isolated from hospital-acquired infections in the years 2011–2018. The data were presented as numerical values and percentage values of the total number of multidrug-resistant (MDR) strains in subsequent years. Legend: \* *p* was calculated for comparison of the year 2011 vs. 2018. Only significant increase was marked.

**Table 3.** Percentage of resistance of selected “alert pathogens” to three groups of antibiotics in the observed years.

	2011			2012			2013			2014			2015			2016			2017			2018		
	MEM	CIP	AN	MEM	CIP	AN	MEM	CIP	AN	MEM	CIP	AN	MEM	CIP	AN	MEM	CIP	AN	MEM	CIP	AN			
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR n(‰R <sup>a</sup> )	4/ (19)	19/ (90)	13/ (62)	11/ (55)	19/ (95)	13/ (65)	33/ (94)	34/ (98)	31/ (89)	33/ (100)	33/ (100)	28/ (88)	32/ (97)	33/ (100)	28/ (85)	38/ (93)	39/ (95)	36/ (88)	31/ (94)	31/ (94)	31/ (94)	47/ (100)	47/ (100)	43/ (92)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR n(‰R <sup>a</sup> )	9/ (45)	11/ (55)	8/ (40)	8/ (44)	11/ (61)	5/ (28)	4/ (57)	2/ (19)	1/ (14)	6/ (46)	9/ (69)	3/ (23)	4/ (33)	5/ (42)	2/ (17)	3/ (60)	3/ (60)	1/ (20)	3/ (21)	0/ (0)	0/ (0)	4/ (40)	4/ (40)	3/ (30)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBLs n(‰R <sup>a</sup> )	0/ (0)	9/ (93)	7/ (74)	0/ (0)	12/ (92)	6/ (40)	0/ (0)	9/ (100)	3/ (33)	0/ (0)	15/ (100)	7/ (50)	0/ (0)	12/ (92)	5/ (46)	0/ (0)	11/ (78)	4/ (25)	0/ (0)	8/ (86)	3/ (29)	0/ (0)	14/ (95)	5/ (34)

Legend: AN amikacin; CIP ciprofloxacin; MEM meropenem.

### 3.4. Selected Consumption of Antibiotics among ICU Patients

The assessment of the consumption of selected groups of antibiotics converted to DDD/1000 patients-days in the years 2011–2018 is presented in Table 4. Analysis demonstrated a significant increase in the consumption of carbapenems (imipenem/meropenem) 197.7 vs. 235.9 DDD/1000 patients-days ( $p = 0.039$ ), a fourfold reduction in the consumption of ciprofloxacin ( $p < 0.0001$ ), and a slight decrease in the consumption of amikacin.

**Table 4.** Consumption of selected antibiotics in intensive care units (ICUs) in the years 2011–2018.

	DDD/1000 Patient-Days		
	2011	2014	2018
Amikacin	33.50	44.23	30.70
Ciprofloxacin	119.03	67.47	27.71
Carbapenems	197.74	228.97	236.88

Legend: DDD, defined daily dose—the average daily dose of a drug used in the therapy of various diseases for an adult weighing 70 kg.

## 4. Discussion

Healthcare-associated infections are a problematic issue for all hospitals in Poland, as well as in hospitals all over the world. Because of the severity of patients' conditions, ICUs deserve particular attention. Not only is the monitoring of HAIs and microbial factors of healthcare-associated infections (with particular consideration for "alert pathogens") of cognitive and clinical significance, but it is also an accreditation requirement for hospitals and a recommendation of the European Parliament [24].

The first parameter analyzed in the paper was the observation that the most frequently isolated groups of pathogens, irrespective of the clinical form of the infection, included GNB (71.4%), Gram-positive cocci, and fungi. While a definite predominance of GNB was found in VAP and UTI, in the case of CLA-BSI infections, the analysis demonstrated a comparable number of GNB and GPB. The results of our studies do not differ significantly from other published studies, which show that the dominant HAIs include pneumonias followed by UTI and CLA-BSI [3,25,26]. With regards to the domination of GNB in the pathogenesis of HAIs, the results of our study correspond with the results of the Polish multi-center study (PPIC), where the GNB were responsible for 64.1% of infections, while Gram-positive bacteria accounted for 31.8% of infections, with the percentage of infections caused by fungi being 4.1% [18]. They also correspond with the results of another Polish multi-center study, where GNB accounted for 69.2% of infections and Gram-positive bacteria accounted for 26.8% [27]. The results of international registers of HAIs do not present the aforementioned division, however, high percentages of GNB in the pathogenesis of VAP and UTI demonstrate the predominance of these pathogens in the pathogenesis of HAIs all over the world [3,25,26].

The second variable analyzed in the paper was related to the determination of microbial factors responsible for various clinical forms of HAIs. It was proven that the dominant etiological factor of VAP was *A. baumannii* MDR (41.9%), *K. pneumoniae* ESBL (+), and *S. aureus* (10.3)%, which corresponds with the results of another study from a Polish center, where the percentage of *A. baumannii* was 41%, *P. aeruginosa* was 12%, and *S. aureus* was 9% [28]. The data published by ECDC indicate that the problem of a large number of lung infections with *A. baumannii* etiology refers to Poland (35.7%), while the summed up microbiological data indicated that in Europe, *P. aeruginosa* (20.8%), *S. aureus* (17.8%), and *K. pneumoniae* (16.1%) are dominant in the pathogenesis of VAP, and *A. baumannii* is only 4.1% [26]. Analysis of etiological factors of UTI in our study clearly showed that infections caused by *A. baumannii* MDR (21.9%) and then *Candida* spp., *K. pneumoniae* ESBL(+), and VRE were the most serious problem. The ECDC report indicates that *Enterococcus* spp. was the most frequent pathogen, which caused UTI (26.3%) in Poland in the year 2016 [26]; however, this was not confirmed by our study. The results of our study in this respect differ from the results of the ECDC report from the

year 2017, in which *Escherichia coli* (32.1%), *Enterococcus* spp. (20.6%), and *Klebsiella* spp. (14.5%) were predominant, while infections with *Candida* spp. and *A. baumannii* etiology were observed in 2.8% and 1.4% of cases, respectively [29].

In the analysis of pathogens responsible for CLA-BSI in our study, MRCNS were definitely predominant (29.8%), followed by *K. pneumoniae* ESBL(+) and *A. baumannii* MDR. This correlates with 10-year studies conducted in a hospital in the southern part of Poland, where the percentage of MRCNS responsible for CLA-BSI was the highest (44.2%), as well as with the data regarding this type of infection in ICUs in Poland, where the GPB are the causes of 43% infections, of which 58% are caused by MRCNS [28]. Similarly, the ECDC report from the year 2017 indicates that the most frequent pathogen of CLA-BSI in Europe is MRCNS (23.6%), then *Enterococcus* spp. (14.9%), *Klebsiella* spp. (12.4%), and *S. aureus* 12%, while *A. baumannii* represents only 2.3% of the pathogens [29].

The third issue studied in this paper was the resistance of alert strains to antibiotics.

The problematic fact is that a significant increase in the resistance of non-fermenting rods to carbapenems has been observed both in Poland and globally [25,30]. This phenomenon has also been observed in our own studies. The comparative analysis of the data from reports on the monitoring of drug sensitivity of pathogens isolated from invasive infections indicates that in Poland in 2014, the percentage of strains resistant to carbapenems among *A. baumannii* was 53.4%, and *P. aeruginosa* 27.6%, and in the year 2017, the resistance was 67.4% and 24.2% for *A. baumannii* and *P. aeruginosa*, respectively [30]. During the analyzed period, the resistance of the strains of *A. baumannii* (94.3%) and *P. aeruginosa* (74.9%) to carbapenems was higher than in Europe in the EARS-Net study (33.4% and 17.4%, respectively), similar to the resistance of these strains to fluoroquinolones and aminoglycosides [30].

The present study demonstrated that the HAIs causing *K. pneumoniae* ESBL(+) require carbapenem therapy as the basic option, as no resistance to these antibiotics has been proven. Another noteworthy phenomenon is the high resistance of *K. pneumoniae* to fluoroquinolones (93.7%), which unambiguously excludes these antibiotics from the empirical therapy. On the basis of the EARS-Net base, resistance to carbapenems among the strains of *K. pneumoniae* in Polish hospitals was found to be 6.4%, while in low-income countries (INICC report), as well as in Italy and Greece, it is much higher, at 19.6%, 29.7%, and 64.7%, respectively [29,31]. In the EARS-Net study from the year 2017, the lowest resistance of *K. pneumoniae* to fluoroquinolones (66.3%) and aminoglycosides (55.5%) was observed in Europe, whereas in our study this resistance was slightly lower (41.7%) [30]. The percentage of MDR bacteria among the strains of *A. baumannii* in our study (72.6%) was higher than in the EARS-Net study in Europe (43.2%). On the contrary, the percentage of *P. aeruginosa* MDR in our study (9.7%) was lower than in Europe (13.3%) and in Poland (22.8%) [30]. The MRSA infections in our study were observed most frequently in patients with VAP (6.3%/3.9%), while *Enterococcus* spp. VRE was cultured most frequently in patients with UTI (5.8%). The published study from a university center in the USA indicates that the percentage of MRSA in patients with VAP is higher (28.8%) [32]. A similarly higher percentage of infections with *S. aureus* was observed in Europe in the case of VAP (18.5%) and in the case of CLA-BSI (12.0%) [30]. Resistance of *S. aureus* strains to methicillin in our study (35.2%) was lower than in the case of CLA-BSI in the INICC report (64.7%) and CDC/NSHN report (50.7%), and higher than in the ECDC study (24%) and a study conducted by another Polish center (30.3%) [11,28,29,31]. According to the EARS-Net base, the percentage of MRSA in Europe was 16.9%, while in Poland it was 15.2%; Spain, 25.8%; Italy, 33.9%; Greece, 38.4%; and Romania, 44.4% [30]. Resistance to vancomycin in our study was found among 30.9% of strains of *Enterococcus* spp., while in the INICC register, it was observed in 18.5% of strains. In the CDC/NSHN report, this resistance was observed in 9.8% of strains, and in the CDC/NHSN microbiological report covering the years 2011–2014, it was estimated at 58.4% [3,11,31].

The final analyzed element of this paper was the assessment of the consumption of selected antibiotics on the basis of the DDD/1000 patients-days. In comparison with the year 2011, there was a fourfold decrease in the consumption of ciprofloxacin, as well as a slight decrease in the consumption of amikacin. The fact that an increase in the consumption of carbapenems during the analyzed period may

correspond with an increase in alert pathogens cultured from hospital-acquired infections, mainly the ESBL-type resistance mechanism, is also noteworthy. The data from the Polish and European ICUs confirm the results of our study in that carbapenems and fluoroquinolones are most frequently used in this group of patients [30,33].

Therefore, a multi-level strategy aimed at reducing the occurrence and spread of highly resistant bacteria in hospitals is essential, as stated in the Recommendation of the European Union (EU) Council on patient safety, including the prevention and control of healthcare-associated infections [34].

## 5. Conclusions

- The most frequently isolated group of microorganisms in patients with HAIs, regardless of the clinical form of the infection, was Gram-negative bacilli (71.4%).
- The total number of strains responsible for VAP was the highest, being slightly higher (54.1%) than for UTI and BSI together.
- The variation among etiological factors of different clinical forms of HAIs was proven. Among the pathogens that are responsible for VAP, Gram-negative MDR *A. baumannii* and *K. pneumoniae* ESBL(+) were dominant. In the case of UTI, *A. baumannii* MDR and *Candida* spp. were most common, whereas in CLA-BSI, MRCNS and *K. pneumoniae* were most frequently isolated.
- Alert pathogens were found in about half of patients with HAIs, whereas MDR GNB were found in one-third and two-thirds of patients in 2011 and 2018, respectively.
- The analysis demonstrated an almost twofold increase in the isolation of “alert pathogens” from HAIs during the observed period
- A 10-fold increase in resistance of *A. baumannii* and a 100% sensitivity of *K. pneumoniae* to carbapenems was found.
- An increase in the consumption of antibiotics belonging to the group of carbapenems as well as a slight decrease in the consumption of aminoglycosides and the fourfold decrease in the consumption of fluoroquinolones were proven.
- The data regarding the microbiological profile of the unit and percentage of resistance allow for a more effective selection of the optimal therapy and the development of the antibiotic policy to avoid further increase in resistance among microorganisms from the hospital environment.
- The strengthening of microbiological diagnostics and monitoring of antibiotic consumption facilitates the establishment of the antibiotic policy and the development of procedures to protect against the spread of resistance mechanisms transmitted by microorganisms and, consequently, the increase in infections caused by alert pathogens.

**Author Contributions:** A.L., W.D.—prepared the study protocol; A.L., W.D.—coordinated the study, A.L., O.F., W.D.—participated in data collection and interpretation; A.L., O.F.—carried out the literature search; A.L.—drafted the present manuscript; W.D.—revised the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding. Authors have no financial relationship relevant to this article to disclose.

**Acknowledgments:** The authors thank Lukasz Struzecki for his help with the preparation of statistics and figures.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Vincent, J.-L.; Bihari, D.J.; Suter, P.M.; Bruining, H.A.; White, J.; Nicolas-Chanoin, M.H.; Wolff, M.; Spencer, R.C.; Hemmer, M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* **1995**, *274*, 639–644. [[CrossRef](#)]
- Vincent, J.-L.; Rello, J.; Marshall, J.; Silva, E.; Anzueto, A.; Martin-Loeches, I.; Moreno, R.; Lipman, J.; Gomersall, C.D.; Sakr, Y.; et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* **2009**, *302*, 2323. [[CrossRef](#)]
- Dudeck, M.A.; Weiner, L.M.; Allen-Bridson, K.; Malpiedi, P.J.; Peterson, K.D.; Pollock, D.A.; Sievert, D.M.; Edwards, J.R. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am. J. Infect. Control* **2013**, *41*, 1148–1166. [[CrossRef](#)]
- Kübler, A.; Duszynska, W.; Rosenthal, V.D.; Fleischer, M.; Kaiser, T.; Szewczyk, E.; Barteczko-Grajek, B. Device-associated infection rates and extra length of stay in an intensive care unit of a university hospital in Wrocław, Poland: International Nosocomial Infection Control Consortium's (INICC) findings. *J. Crit. Care* **2012**, *27*, 105.e5–105.e10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Vincent, J.-L.; Sakr, Y.; Singer, M.; Martin-Loeches, I.; Machado, F.R.; Marshall, J.C.; Finfer, S.; Pelosi, P.; Brazzi, L.; Aditjaningsih, D.; et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA* **2020**, *24*, 1478–1487. [[CrossRef](#)]
- Kubler, A.; Adamik, B.; Durek, G.; Mayzner-Zawadzka, E.; Gaszynski, W.; Karpel, E.; Duszynska, W. Results of the severe sepsis registry in intensive care units I Poland from 2003–2009. *Anestezjol. Intensywna Ter.* **2015**, *47*, 7–13. [[CrossRef](#)]
- Boucher, H.W.; Talbot, G.H.; Bradley, J.S.; Edwards, J.E.; Gilbert, D.; Rice, L.B.; Scheld, M.; Spellberg, B.; Bartlett, J. Bad bugs, no drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **2009**, *48*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Brusselsaers, N.; Vogelaers, D.; Blot, S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann. Intensiv. Care.* **2011**, *1*, 47. [[CrossRef](#)]
- Lob, S.H.; Hoban, D.J.; Sahm, D.F.; Badal, R.E. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2016**, *47*, 317–323. [[CrossRef](#)]
- Duszynska, W.; Litwin, A.; Rojek, S.; Szczepny, A.; Ciasullo, A.; Goździk, W. Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wrocław, Poland: A 6-year, single-center, retrospective study. *Infect. Drug Resist.* **2018**, *11*, 629–635. [[CrossRef](#)]
- Weiner, L.M.; Webb, A.K.; Limbago, B.; Dudeck, M.A.; Patel, J.; Kallen, A.J.; Edwards, J.R.; Sievert, D.M. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the national healthcare safety network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2016**, *37*, 1288–1301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Despotovic, A.; Milosevic, B.; Milosevic, I.; Mitrovic, N.; Cirkovic, A.; Jovanovic, S.; Stevanovic, G. Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit-Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *Am. J. Infect. Control* **2020**, *48*, 1211–1215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Talaat, M.; El-Shokry, M.; El-Kholy, J.; Ismail, G.; Kotb, S.; Hafez, S.; Attia, E.; Lessa, F.C. National surveillance of health care-associated infections in Egypt: Developing a sustainable program in a resource-limited country. *Am. J. Infect. Control* **2016**, *44*, 1296–1301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mitharwal, S.M.; Yaddanapudi, S.; Bhardwaj, N.; Gautam, V.; Biswal, M.; Yaddanapudi, L. Intensive care unit-acquired infections in a tertiary care hospital: An epidemiologic survey and influence on patient outcomes. *Am. J. Infect. Control* **2016**, *44*, e113–e117. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ardoino, I.; Zangirolami, F.; Iemmi, D.; Lanzoni, M.; Cargnelutti, M.; Biganzoli, E.M.; Castaldi, S. Risk factors and epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections in a university hospital in Northern Italy: A case-control study. *Am. J. Infect. Control* **2016**, *44*, 1600–1605. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Maraki, S.; Mantadakis, E.; Mavromanolaki, V.E.; Kofteridis, D.P.; Samonis, G. A 5-year Surveillance study on antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from a tertiary Greek hospital. *Infect. Chemother.* **2016**, *48*, 190–198. [[CrossRef](#)]

17. Kritsotakis, E.; Kontopidou, F.; Astrinaki, E.; Roubelaki, M.; Ioannidou, E.; Gikas, A. Prevalence, incidence burden, and clinical impact of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance: A national prevalent cohort study in acute care hospitals in Greece. *Infect. Drug Resist.* **2017**, *10*, 317–328. [CrossRef]
18. Tomaszewski, D.; Rybicki, Z.; Duszyńska, W. The Polish Prevalence of Infection in Intensive Care (PPIC): A one-day point prevalence multicenter study. *Adv. Clin. Exp. Med.* **2019**, *28*, 907–912. [CrossRef]
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network; EARS-Net 2016. Available online: <http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf> (accessed on 15 November 2017). [CrossRef]
20. Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. 2016. Available online: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html> (accessed on 31 August 2020).
21. Champion, M.; Scully, G. Antibiotic Use in the intensive care unit: Optimization and de-escalation. *J. Intensiv. Care Med.* **2018**, *33*, 647–655. [CrossRef]
22. Horan, T.C.; Andrus, M.; Dudeck, M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am. J. Infect. Control* **2008**, *36*, 309–332. [CrossRef]
23. EUCAST. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 6.0 2016. Available online: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) (accessed on 1 January 2016).
24. The Council of European Communities. Programme of Community action in the field of public health (2003 to 2008). *Off. J. Eur. Union.* **2002**, *9*, 1–12.
25. Rosenthal, V.D.; Al-Abdely, H.M.; El-Kholy, A.A.; Alkhwaja, S.A.A.; Leblebicioglu, H.; Mehta, Y.; Rai, V.; Hung, N.V.; Kanj, S.S.; Salama, M.F.; et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010–2015: Device-associated module. *Am. J. Infect. Control* **2016**, *44*, 1495–1504. [CrossRef] [PubMed]
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-Associated Infections Acquired in Intensive Care Units. In *ECDC Annual Epidemiological Report for 2016*; ECDC: Stockholm, Sweden, 2018. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-0> (accessed on 7 January 2017).
27. Wałaszek, M.; Różańska, A.; Wałaszek, M.; Wójkowska-Mach, J.; Polish Society of Hospital Infections Team; The Polish Society of Hospital Infections Team; Domańska, J. Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia, microbiological diagnostics and the length of antimicrobial treatment in the Polish Intensive Care Units in the years 2013–2015. *BMC Infect. Dis.* **2018**, *18*, 308. [CrossRef]
28. Kołpa, M.; Wałaszek, M.; Gniadek, A.; Wolak, Z.; Dobros, W. Incidence, microbiological profile and risk factors of healthcare-associated infections in intensive care units: A 10 year observation in a provincial hospital in Southern Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2018**, *15*, 112. [CrossRef] [PubMed]
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-Associated Infections Acquired in Intensive Care Units. In *ECDC Annual Epidemiological Report for 2017*; ECDC: Stockholm, Sweden, 2019. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-1> (accessed on 10 October 2019).
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). ECDC (online) 2017. Available online: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf> (accessed on 15 November 2018).
31. Rosenthal, V.D.; Bat-Erdene, I.; Gupta, D.; Belkebir, S.; Rajhans, P.; Zand, F.; Myatra, S.N.; Afeef, M.; Tanzi, V.L.; Muralidharan, S.; et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012–2017: Device-associated module. *Am. J. Infect. Control* **2020**, *48*, 423–432. [CrossRef] [PubMed]
32. Dahal, M.; Schwan, W.R. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* mediated ventilator-associated pneumonia. *Curr Trends Microbiol.* **2018**, *12*, 95–107.

33. Trejnowska, E.; Deptuła, A.; Tarczyńska-Słomian, M.; Knapik, P.; Jankowski, M.; Misiewska-Kaczur, A.; Tamowicz, B.; Smiechowicz, J.; Antończyk, R.; Armatowicz, P.; et al. Surveillance of Antibiotic Prescribing in Intensive Care Units in Poland. *Can. J. Infect. Dis. Med Microbiol.* **2018**, *2018*, 5670238. [[CrossRef](#)]
34. Council of the European Union. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. *Off. J. Eur. Union.* **2009**, *1*, 1–6.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



**PUBLIKACJA NR 2**

**Infection and Drug Resistance**

**Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wroclaw, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study**

# Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wroclaw, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study

This article was published in the following Dove Press journal:  
Infection and Drug Resistance

Wieslawa Duszynska<sup>1</sup>  
Agnieszka Litwin<sup>2</sup>  
Stanislaw Rojek<sup>1</sup>  
Aleksander Szczesny<sup>3</sup>  
Alfonso Ciasullo<sup>1</sup>  
Waldemar Gozdzik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland;  
<sup>2</sup>Microbiology Laboratory, Wroclaw University Hospital, Wroclaw, Poland;  
<sup>3</sup>Students Scientific Society by Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland

**Background:** *Acinetobacter baumannii* (AB) is one of the most frequently isolated strains of bacteria in intensive care unit (ICU) patients, which provides huge therapeutic problems due to its multidrug resistance (MDR).

**Patients and methods:** The overall purpose of the study was analysis of health care-associated infections in terms of the incidence of AB strain infections and the changing susceptibility of this strain within a 6-year observation (2011–2016). The study was carried out in an ICU of the University Hospital in Wroclaw (Poland).

**Results:** Among 589 isolated strains responsible for 540 health care-associated infections (21.2%) in 2549 ICU patients, AB was the pathogen in 183 (31%) cases. The incidence of AB infection amounted to 6.4/1000 patient-days. An increase was noted in the total number of hospital infections caused by AB strain from 16.5% and 3.39/1000 patient-days in 2011 to 41% and 9.64/1000 in 2016 ( $p=0.0003$  and  $p=0.000$ , respectively). AB infections most frequently concerned ventilator-associated pneumonia (73.8%). AB was susceptible to colistin, amikacin, imipenem, meropenem, and ciprofloxacin in 100%, 10.7%, 12.3%, 11.5%, and 2.4% respectively, and it was characterized by MDR in 98.36% of the strains.

**Conclusion:** The study revealed a 3-fold increase in the incidence of AB strain infections, significant increase in the resistance to carbapenems in the observed period, and a very high MDR. The solution to this problem would be the implementation of a repair program aiming at inhibition of AB strain transmission, measures to prevent infections, and restricted use of antibiotics.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, hospital infections, multiresistance

## Introduction

*Acinetobacter* genus belongs to the Moraxellaceae family and includes 41 genospecies.<sup>1</sup> In the clinical aspect, the most important one is *Acinetobacter baumannii* (AB), an-aerobic, pleomorphic, gram-negative coccus–bacillus. Due to its extraordinary ability to exogenous colonization of human body (throat, gastrointestinal tract, skin) and a high tolerance of difficult conditions (survivability in the environment up to 1 month), it has a great potential for spreading among hospitalized patients.<sup>2</sup> Despite the regional difference in the incidence and resistance, the role

Correspondence: Wieslawa Duszynska  
Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Wroclaw Medical University, Borowska Street 213, Wroclaw 50-556, Poland  
Tel +48 71 733 2302  
Fax +48 71 733 2309  
Email w.duszynska@wp.pl

of *Acinetobacter* spp. has increased significantly in human infections over the last two decades.<sup>3,4</sup> Additionally, its multidrug resistance (MDR) and tendency for epidemic spreading have been observed.<sup>5,6</sup> AB strain infections are the most common cases among intensive care unit (ICU) patients with respiratory, urinary, blood, and surgical site infections.<sup>5</sup> Severe infections of MDR AB are associated with high mortality rate up to 70% in the case of ventilation-associated pneumonia (VAP) and 43% in the case of blood infection.<sup>7-9</sup> Detailed analyses of risk factors for AB infection, methods of prevention of transmission and suppression of the epidemic outbreaks, as well as therapeutic proposals due to AB MDR have been the subject of numerous publications, indicating the importance of the problem.<sup>10,11</sup> The purpose of this study was to analyze health care-associated infections (HAIs) in terms of the incidence of AB strain infections and the changing susceptibility of this strain within a 6-year observation.

## Patients and methods

### Setting

The study covered 2549 patients treated in the 20-bed ICU of the University Hospital in Wroclaw from 01.01.2011 to 31.12.2016. This retrospective study was approved by the Bioethics Committee of Wroclaw Medical University. The patients' written consent to review their medical records was not required by the Ethics Committee of Wroclaw Medical University since microbiological monitoring is a routine practice in our hospital and a statement covering patients' data confidentiality was fully respected during manuscript preparation.

### Data collection

The analysis was conducted with the use of data on pathogens of hospital infections. Data on clinical form of the infection and microbiological data concerning HAIs pathogen susceptibility were obtained from individual hospital infection registration cards and the electronic hospital databases. The study also included data collected for epidemiological purposes concerning patient-days of hospitalization.

The supervision process of hospital infections was carried out routinely by departmental infection control team (physician, microbiologist, and two nurses) and the Hospital Committee for Infection Control. Hospital infections were diagnosed based on the definitions adopted by the Centers for Disease Control and Prevention/International Nosocomial Control Consortium in patients hospitalized >48 hours.<sup>12,13</sup>

## Microbiological diagnostics methods and definitions

Microbiological diagnostics of infections were carried out in the Microbiological Laboratory of the University Hospital in Wroclaw. For the diagnosis of VAP, the protective and quantitative methods of mini-bronchoalveolar lavage or bronchoalveolar lavage were used. The significant value for the diagnosis of VAP was  $>10^4$  colony-forming units (CFU)/mL. Urinary tract infection (UTI) was diagnosed in the case of presence in the urine one pathogen  $\geq 10^3$  CFU/mL or no more than two pathogens  $<10^5$  CFU/mL and pyuria. The significant value for the diagnosis of central line associated bloodstream infection (CLA-BSI) was  $>15$  CFU in semi-quantitative method or  $>10^3$  CFU/mL in quantitative method from the tip of vascular catheter and positive blood culture.<sup>13</sup> Identification of gram-positive and gram-negative bacteria was carried out with the use of specific biochemical tests and by applying automatic method (gram-negative and gram-positive card) in the Vitek 2 automatic system, according to Good Laboratory Practice principles. Susceptibility of microorganisms was determined as well as interpretation of the results was done with the use of disk diffusion method on Muller Hinton (BioRad, Berkley, CA, USA) substrate, automatic method (AST-N332 card) in the Vitek 2 system and by using strips with antibiotic concentration gradient E-test (bioMerieux, Paris, France) for minimum inhibitory concentration assessment. All techniques were conducted in accordance with the applicable recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.<sup>14</sup> MDR of the AB strain was defined as resistance of the strain to at least three groups of antibiotics.<sup>4</sup>

## Calculation of incidence of the hospital infections with AB etiology

Incidence of AB hospital infections in the given period of time was calculated by dividing the number of AB infections by the number of patient-days in the given period of time and multiplying it by 1000.

## Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 13.0 for Windows NT software package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were computed for all study variables. Discrete variables are expressed as counts (percentage). Data were analyzed using chi-square, chi-square with Yates correction, and Fisher's exact tests, as appropriate.  $p < 0.05$  was considered as statistically significant.

## Ethical approval

Approval for this study was given by the Ethics Committee of the Wroclaw Medical University (Wroclaw, Poland). Institutional Ethics Committee consent included approval for publication of the data.

## Results

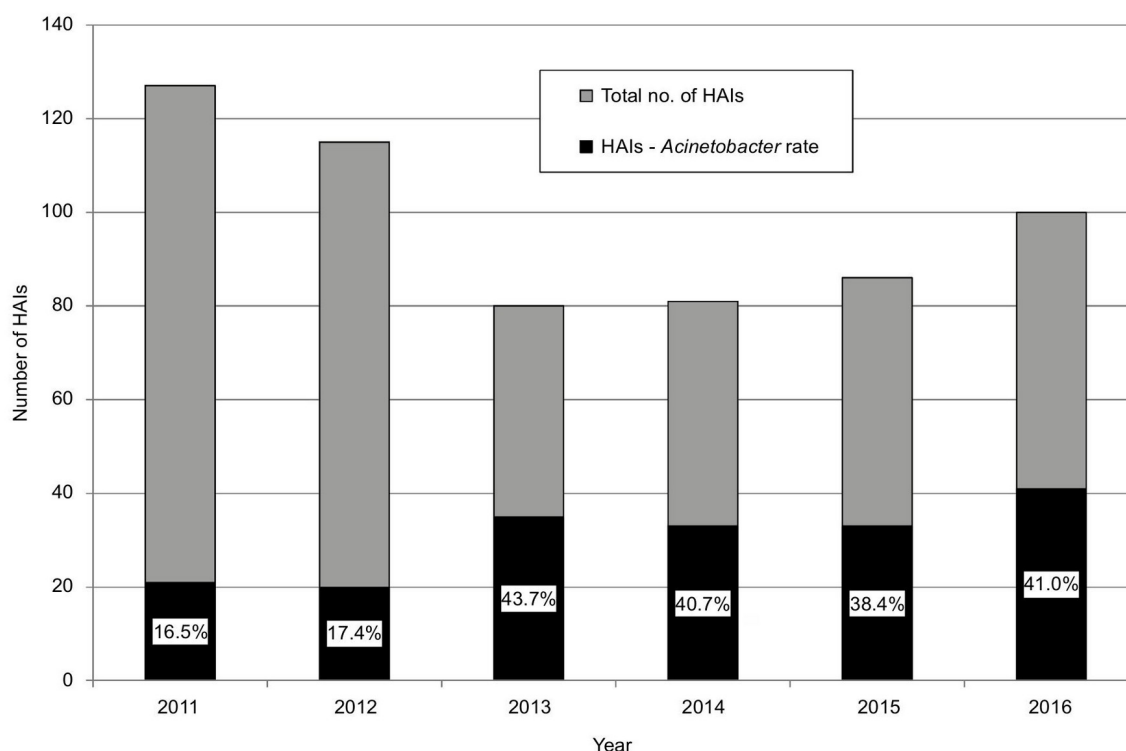
Among 2549 patients treated in the ICU during 28,532 patient-days of hospitalization, hospital infections (n=540) were diagnosed in 21.2% cases. In patients with VAP, CLA-BSI, and UTI, 314 (12.3%), 85 (3.3%), 190 (7.45%) strains (bacterial and fungal) had been identified, respectively. Among the total number of 589 cultured strains responsible for HAIs, gram-negative microorganisms (n=430) were dominant and they constituted 73%, while gram-positive bacteria and fungi constituted 20.5% and 6.4%, respectively. AB strains (n=183) were responsible for 31% of HAIs and these were the most frequently isolated pathogens among gram-negative bacilli (42.6%). AB was the pathogen found to be most frequently responsible for VAP (53.3%) and UTI (32.2%), whereas it was identified in 14.4% cases for CLA-BSI.

In the study period, an increase in the total number of AB hospital infections from 16.5% to 41% ( $p=0.0003$ ) was observed. The details concerning these data are presented in Figure 1. The incidence of AB infections in 2016 was higher than in 2011 (26.6% vs. 54%;  $p=0.0005$ ). Detailed analysis of HAIs pathogens and the incidence of AB infections in the context of gram-negative bacterial infections are presented in Table 1.

On evaluation of the number of infections with AB/1000 patient-days, a significant increase in the incidence AB infections from 3.39/1000 to 9.64/1000 ( $p=0.0000$ ) was also observed. Detailed analysis of the incidence of AB infections is presented in Table 2.

As for AB infections, VAP (135 [73.8%]) was the most frequent, while the incidence of UTI (40 [21.9%]) and CLA-BSI (8 [4.37%]) was substantially lower. The share of AB strain in the individual clinical forms of hospital infections (VAP, UTI, CLA-BSI) is presented in Figure 2.

While comparing the susceptibility of AB data from 2011 to 2016, a statistically significant increase in the resistance was found in the case of imipenem ( $p=0.0016$ ) and meropenem ( $p=0.0016$ ). Juxtaposition of the sus-



**Figure 1** Percentage of *Acinetobacter baumannii* infections (HAIs – *Acinetobacter*) among the total number of HAIs.

**Abbreviation:** HAIs, health care-associated infections.

**Table 1** Etiological analysis of health care-associated infections and the percentage of *Acinetobacter baumannii* infections among gram-negative bacterial infections

	Year						p-value
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
G(-), n (%)	79 (62.2)	82 (71.3)	57 (71.25)	68 (83.9)	68 (79.1)	76 (76)	0.0266
<i>Acinetobacter baumannii</i> , n (%)	21 (26.6)	20 (24.4)	35 (61.4)	33 (48.5)	33 (48.5)	41 (54)	0.0005
G(+), n (%)	39 (30.7)	31 (27)	10 (12.5)	9 (11.1)	13 (15.1)	19 (19.0)	0.0246
Fungi, n (%)	9 (7.1)	2 (1.75)	13 (16.25)	4 (4.9)	5 (5.8)	5 (5.0)	0.7107

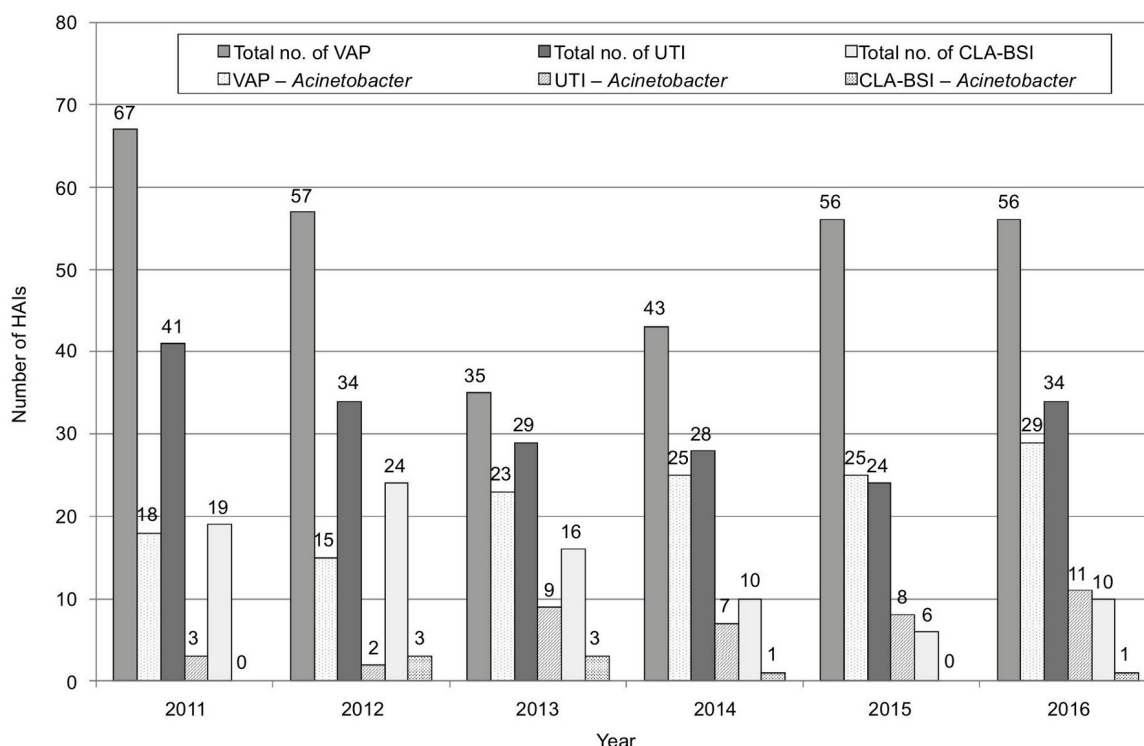
Notes: Data are presented as number and percentage value. p-value was calculated for the years 2011 vs. 2016. \*p-value for the years 2011 vs. 2013.

**Table 2** Incidence of *Acinetobacter baumannii* HAIs per 1000 patient-days

	Year						Sum or mean	p-value
	2011	2012	2013	2014	2015	2016		
No. of HAIs	21	20	35	33	33	41	183	
No. of patient-days	6162	5327	4445	4234	4143	4251	28,562	
No. of HAIs/1000 patient-days	3.39	3.75	7.87	7.79	7.96	9.64	6.4	0.0000

Notes: p was calculated for the correlation of data 2011 vs. 2016. \*p-value for 2011 vs. 2013.

Abbreviation: HAIs, health care-associated infections.



**Figure 2** Analysis of the share of *Acinetobacter baumannii* strain in hospital infections.

Note: The number of *A. baumannii* infections among the total number of VAP, UTI, and CLA-BSI.

Abbreviations: CLA-BSI, central line associated bloodstream infection; UTI, urinary tract infection; VAP, ventilator associated pneumonia.

ceptibility of AB strain in regard to selected antibiotics and chemotherapeutics (colistin, amikacin, gentamicin, imipenem, meropenem, ciprofloxacin) is presented in Table 3.

In the period 2013–2015, all the AB strains were MDR, whereas in 2011, 2012, and 2014, the rate of MDR was 20/21, 19/20, and 40/41 strains, respectively. Globally, MDR was found in 98.36% of AB strains.

Infection and Drug Resistance downloaded from https://www.dovepress.com/ by 139.81.205.43 on 02-May-2018 For personal use only.

**Table 3** Percentage of the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* strain to selected antibiotics

Strains/antibiotics	Year						p-value
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
No. of strains	21	20	35	33	33	41	
Colistin (n%)	21/100	20/100	35/100	33/100	33/100	41/100	
Amikacin	4/19	3/15	2/6	1/3	3/9	5/12	0.3563
Gentamicin	5/24	3/15	2/6	0/0	4/12	5/12	0.1352
Imipenem	9/43	3/15	2/6	0/0	1/3	3/7	0.0016
Meropenem	9/43	2/10	2/6	0/0	1/3	3/7	0.0016
Ciprofloxacin	1/5	1/5	0/0	0/0	0/0	2/5	0.737
Trimetoprim/sulfametoksazol	1/5	1/5	0/0	1/3	0/0	3/7	0.5829

**Notes:** Data are presented as the number of susceptible strains and % of susceptibility. p-value was calculated for the correlation of data 2011 vs. 2016.

## Discussion

This study showed that starting from 2013, the AB strain has constituted a serious epidemiological problem in the local hospital. Compared to the data published from the same center, AB constituted 17% in 1995 and 9% in 2000, while in the years 2007–2010, its role in the pathogenesis of HAIs (25%) has been considered as significant.<sup>15</sup> The average incidence of AB infections in our study (31%) was slightly lower than in the ICU of other Polish university hospital (38.3%)<sup>16</sup> and higher than it was reported in another Polish ICU (18.6%).<sup>17</sup> In the European Prevalence of Infection in Intensive Care study, it was determined that the most common pathogens of infections in the ICUs were Enterobacteriaceae (34.4%), while AB was responsible for 9% of all infections.<sup>18</sup> Also, in the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study and the Extended Study on Prevalence of Infection in Intensive Care (European Prevalence of Infection in Intensive Care II), the incidence of AB infections was lower (3.6% and 8.8%, respectively) than in our study.<sup>19,20</sup> Moreover, there are published reports of a large variation in the incidence of AB infections in various geographic regions (3.7% in North America, up to 19.2% in Asia, 17.1% in Eastern Europe).<sup>20</sup> The incidence of AB infections in the ICU patients in countries such as Italy (66.7%) and Spain (63.9%) was higher compared to that in our study.<sup>6,21</sup> Our data indicate that, in the stage of the greatest increase in the incidence of infections, a lower incidence of infections/1000 patient-days has occurred, compared to the studies from Taiwan and Italy. This incidence averaged 12.15/1000 in the preintervention period in the study from Taiwan<sup>22</sup> and 147/10,000 in the study from Italy, which may indicate the diagnosed epidemiological outbreak.<sup>23</sup> The incidence of HAIs with AB etiology in our study was higher compared to another Polish study, where AB caused pneumonia in 23.09%, UTI in 6% and blood infections in 5.06% of the patients.<sup>17</sup> In another Polish study, AB

was slightly less frequently responsible than in our study for pneumonia (41.6%) and for UTI (25%), while it was responsible more often for CLA-BSI (25%).<sup>16</sup> The incidence of VAP with AB etiology in the period 2011–2012 was found to be similar to that reported in a Brazilian study (29.2%).<sup>24</sup> The incidence of AB VAP and UTI from 2016 was higher in our study than in a Greek study (VAP [28%] and UTI [6.4%]).<sup>25</sup>

Our study showed a very high percentage of MDR of the AB strain (98.36%), which is significantly higher than the percentage of *Acinetobacter* MDR reported in Poland (2015), based on data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, which amounted to 54.6%.<sup>26</sup> Similarly, the MDR of AB strain in our study was higher than in the 5-year study from Greece (2010–2014), where the percentage of AB MDR amounted to 92.89%.<sup>27</sup> Additionally, the percentage of AB MDR strain infections in our study was higher than in 2014 in France (1.5%), Germany (2.1%), Sweden (2.8%), Spain (56.4%), Greece (86.9%), Italy (86.9%), and the USA (43.7%–69.1%).<sup>26,28</sup> Analysis of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network data from Poland (2012–2015) shows an increase in the resistance of AB to fluoroquinolones (from 78% to 88.1%), to aminoglycosides (from 63.4% to 70.2%), and to carbapenems (from 38.3% to 65.6%).<sup>26</sup> Tendency for increase in the resistance is consistent with the results of our studies, but the percentage of strains resistant to the groups of drugs listed in our study is higher. Interestingly, in our study from 2016, the susceptibility of AB strain to fluoroquinolones was significantly lower than in Germany (94%), Spain (33.9%), and the USA (28%) and similar to the susceptibility reported in Greece (4.7%) and Italy (7.8%).<sup>26,29</sup> Apparently, a similar pattern was found in relation to the susceptibility to aminoglycosides, as the percentage of susceptible strains in our study was lower than that reported in Germany (95.9%), Spain (40%), and the USA (39%) and similar to the relevant percentage reported

in Greece (12.4%) and Italy (10.9%).<sup>26</sup> Susceptibility to carbapenems in our study was similar to the susceptibility reported in Greece (6.8%), whereas it is significantly lower than that reported in Germany (94.5%), Spain (34.6%), and the USA (44%).<sup>26,29</sup> Reports coordinated by the International Nosocomial Control Consortium and covering 50 developing countries have shown higher resistance of AB strain to imipenem or meropenem (85.6%–90.2%)<sup>30</sup> when compared to our results. Although most of the published data demonstrate disturbing results of AB strain resistance to colistin either in ICUs (3.4%) or in surgical wards (5.3%),<sup>6,27</sup> such a phenomenon was not found in our study throughout the period of observation.

## Limitations

However, the study has numerous limitations. First, it is a one-center study, so both the incidence and susceptibility of AB strain in Poland can be different. Second, in the context of methodological assumption, the analysis was carried out on the basis of hospital infections only, which could be the reason for such a high percentage of AB MDR strains. Third, the results may have been affected by heterogeneity of the patient group in the individual years, severity of the disease, and the methods used for the prevention of infections and spreading of MDR strains. Fourth, a small number of studies showed an epidemiologically significant incidence of infection with *Acinetobacter* spp. in relation to the patient-days of hospitalization, which did not allow us to carry out a broader comparative analysis. Finally, despite the fact that we have used well-recognized standards of microbiological diagnostics, the new methods of microbiological diagnostics, such as matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry or polymerase chain reaction, are not routinely used in our center; so, molecular analysis technologies are not taken under consideration in this study. Data from this study demonstrate the urgent need to implement the repair program through searching for the infection sources and transmission mechanisms, hand hygiene control, environmental decontamination, prevention of transmission, and restrictive use of antibiotics in our center.

## Conclusion

The study showed a triple increase in the incidence of AB strain infections, significant increase in the resistance to carbapenems in the observed period, and a very high MDR. The solution to this problem would consist of implementation of a repair program aiming at inhibition of AB strain transmission, measures to prevent infections, and restricted use of antibiotics.

## Acknowledgments

The authors thank Dr Ewa Lewczyk, Microbiology Laboratory staff, Lukasz Struzecki and Agata Ruszczak for helping with this study.

## Author contributions

WD conceived the study protocol. WD and AL coordinated the study. AL, AS, SR, and AC participated in data collection. WD, AL, AS, SR, and AC carried out the literature search. WD and AL drafted this manuscript. All authors contributed toward data analysis, drafting and critically revising the paper and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

## References

1. Peleg AY, Seifert, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):538–582.
2. Wendt C, Dietze B, Dietz E, Ruden H. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol*. 1997;37:287–295.
3. Hurlly JC. World-wide variation in incidence of *Acinetobacter* associated ventilator associated pneumonia: a meta-regression. *BMC Infect Dis*. 2016;16:577.
4. Lob SH, Hoban DJ, Sahm DF, Badal RE. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;14:317–323.
5. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Diaz-Martin A, et al. *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: Molecular epidemiology, clinical features and predictors of mortality. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(9):551–558.
6. Villar M, Cano ME, Gato E, et al; GEIH/GEMARA/REIPI-Ab20101 Group. Epidemiologic and clinic impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: a reappraisal. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:202–210.
7. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sultham K, Fan W, Shorr AF. Multidrug resistance, inappropriate empiric therapy, and hospital mortality in *Acinetobacter baumannii* pneumonia and sepsis. *Crit Care*. 2016;20:221.
8. Chopra T, Marchaim D, Awali RA, et al. Epidemiology of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin-sulbactam on clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6270–6275.
9. Falagas ME, Blizotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care*. 2006;10:R48.
10. Rebmann T, Rosenbaum PA. Preventing the transmission of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: an executive summary of Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology's Elimination Guide. *Am J Infect Control*. 2011;39:439–441.
11. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al; European Society of Clinical Microbiology. European Society of Clinical microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1–55.
12. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36:309–332.
13. CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and criteria for specific types of Infections in Acute care Setting. A summary of Key HAIs. Available from: <http://www.socinorte.com/wp-content/uploads/2013/03/Griterios-de-IN-2013.pdf>.

14. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0. 2016. Available from: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). Accessed January, 2016.
15. Duszyńska W, Barteczko-Grajek B, Kübler A. Monitoring of nosocomial infections using the HELICS network. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2008;40:17–21.
16. Rutkowska K, Przybyła M, Misiólek H. Health-care associated infection in the newly opened intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2013;45(2):64–68.
17. Wieder-Huszla S. Monitorowanie zakazen szpitalnych na oddziałach intensywnej terapii [Monitoring of nosocomial infections in intensive care units]. *Ann Acad Med Stetin.* 2010;56(3):20–29. Polish
18. Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995;274(8):639–644.
19. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, et al; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344–353.
20. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al; EPIC II Group of Investigators. International study of prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323–2329.
21. Agodi A, Zarrili R, Barchitta M, et al. Alert surveillance of intensive care unit-acquired *Acinetobacter* infections in a Sicilian hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:241–247.
22. Apisaarnthanarak A, Pinitchai U, Warachan B, Warren DK, Khawcharoenporn T, Hayden MK. Effectiveness of infection prevention measurements featuring advanced source control and environmental cleaning to limit transmission of extremely-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in Thai intensive care unit: an analysis before and after extensive flooding. *Am J Infect Control.* 2014;42(2):116–121.
23. Ardoino I, Zangirolami F, Iemmi D, et al. Risk factors and epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections in a university hospital in Northern Italy: a case-control study. *Am J Infect Control.* 2016;44:1600–1605.
24. Moreira MR, Filho PG. Multidrug-resistant pathogens causing ventilator-associated pneumonia: risk factors, empirical antimicrobial therapy and outcome of patients in an intensive care unit (ICU) of Brazilian university hospital. *Int J Med Sci.* 2012;4(9):204–210.
25. Dima S, Kritsotakis EI, Roubelaki M, et al. Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units in Greece. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:602–605.
26. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net) Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/database.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx). Accessed September 4, 2014.
27. Maraki S, Mantadakis E, Mavramanolaki VE, Kofteridis DP, Samonis G. A 5-year surveillance study on antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from a tertiary Greek Hospital. *Infect Chemother.* 2016;48(3):190–198.
28. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(11):1288–1301.
29. Hackel MA, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach DJ, Hoban DJ. Resistance rates of intra-abdominal isolates from intensive care units and non-intensive-care units in the United States: the study monitoring antimicrobial resistance trends 2010–2012. *Surg Infect (Larchmt).* 2015;16(3):298–304.
30. Rosenthal VD, AL-Abdely-H M, EL-Kholy AA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010–2015. Device-associated module. *Am J Infect Control.* 2016;44(12):1495–1504.

## Infection and Drug Resistance

### Publish your work in this journal

Infection and Drug Resistance is an international, peer-reviewed open-access journal that focuses on the optimal treatment of infection (bacterial, fungal and viral) and the development and institution of preventive strategies to minimize the development and spread of resistance. The journal is specifically concerned with the epidemiology of antibiotic

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/infection-and-drug-resistance-journal>

Dovepress

resistance and the mechanisms of resistance development and diffusion in both hospitals and the community. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.



## **PUBLIKACJA NR 3**

**Forum Zakażeń**

**Zakażenia o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów Oddziałów Intensywnej Terapii - charakterystyka mikrobiologiczna i możliwości terapeutyczne**

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

AGNIESZKA LITWIN<sup>1</sup> | STANISŁAW ROJEK<sup>2</sup> | WIEŚŁAWA DUSZYŃSKA<sup>2</sup>

## ZAKAŻENIA O ETIOLOGII *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* U PACJENTÓW ODDZIAŁÓW INTENSYWNEJ TERAPII – CHARAKTERYSTYKA MIKROBIOLOGICZNA I MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

*PSEUDOMONAS AERUGINOSA* INFECTIONS IN ICU PATIENTS – MICROBIOLOGICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS

ORCID\*: 0000-0002-1614-4522 | 0000-0001-7817-3751 | 0000-0002-5880-4904

**STRESZCZENIE:** *Pseudomonas aeruginosa*, pałeczka ropy błękitnej, spotykana jest w środowisku szpitalnym głównie w miejscach wilgotnych. Odpowiada za zakażenia endogenne, wtórnie endogenne oraz egzogenne. Bakteria ta jest czynnikiem etiologicznym wielu postaci klinicznych infekcji zarówno ostrych, jak i przewlekłych. U pacjentów oddziałów intensywnej terapii wywołuje między innymi: infekcje dróg oddechowych, dróg moczowych, zakażenia żyłska krwi i zakażenia miejsca operowanego powierzchowne oraz głębokie. Z uwagi na problem oporności natury globalnej *P. aeruginosa* należy do patogenów zwanych alarmowymi. W pracy przedstawiono ogólną charakterystykę szczepów *Pseudomonas aeruginosa*, mechanizmy oporności, wybrane opcje terapeutyczne (również do leczenia zakażeń wieloopornymi szczepami), a także proponowane dawkowanie leków u pacjentów septycznych z uwzględnieniem aktualnych zaleceń oraz zasad farmakokinetyki i farmakodynamiki.

**SŁOWA KLUCZOWE:** leczenie, *Pseudomonas aeruginosa*, wielooporność

**ABSTRACT:** *Pseudomonas aeruginosa*, otherwise known as *Pseudomonas pyocyanea* can be found in the hospital environment, predominantly in moist areas. It is responsible for endogenous, secondary endogenous, and exogenous infections. This bacteria is an etiological factor of many clinical forms of infections both acute and chronic. In the intensive care unit, it can cause among others: respiratory infections, urinary tract infections, bloodstream infections, superficial and deep infections of the surgery site. Due to the global resistance problem, *P. aeruginosa* is recognised as an alert pathogen. This study presents the general characteristics of the *Pseudomonas aeruginosa* strain, virulence factors determining resistance (resistance mechanisms), selected treatment options that take into account the MDR strains of *P. aeruginosa* and the proposed doses of medicines in septic patients incorporating current guidelines and principles of pharmacokinetics and pharmacodynamics.

**KEY WORDS:** multidrug resistance, *Pseudomonas aeruginosa*, treatment

- 1 Laboratorium Mikrobiologiczne Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu
- 2 Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

✉ AGNIESZKA LITWIN  
Laboratorium Mikrobiologiczne,  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu,  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław,  
e-mail: agalee9@op.pl

Wpłynęło: 20.08.2019

Zaakceptowano: 27.09.2019

DOI: dx.doi.org/10.15374/FZ2019041

\*według kolejności na liście Autorów

### *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* – INFORMACJE OGÓLNE

*Pseudomonas aeruginosa* to drobnoustroj występujący w glebie, gnijącej materii organicznej, na roślinach, w wodzie, a także w środowisku szpitalnym (miejscza wilgotne, respiratory, nawilżacze, zlewy, krany, toalety i aparaty do dializ). Ta Gram-ujemna pałeczka należąca do rodziny *Pseudomonadaceae* o niewielkich wymaganiach odżywczych powoduje zakażenia, które mają charakter endogenny, wtórnie

endogenny lub egzogeny. Czynnikiem sprzyjającym kolonizacji tym drobnoustrojem są: intubacja, tracheostomia, kolostomia, hemodializa, wiek >65 lat, zabiegi na przewodzie pokarmowym, niedokrwistość, antybiotykoterapia przedszpitalna lub szerokospektralna w ostatnich 90 dniach (cefalosporyny, karbapenemy, fluorochinolony), przedłużona hospitalizacja [1, 2]. *P. aeruginosa* stanowi potencjalne zagrożenie dla pacjentów leczonych szpitalnie oraz ambulatoryjnie, w szczególności z obniżoną odpornością (w tym po przeszczepach narządowych i szpiku kostnego) [31].

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Do grup ryzyka zakażeń pałeczką ropy błękitnej zalicza się także chorych: z przewlekłą obturacyjną chorobą płucną (POChP), cukrzycą, mukowiscydozą, ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentów po urazach narządowych [1, 2, 11]. W środowisku pozaszpitalnym *P. aeruginosa* może odpowiadać za zapalenie: ucha zewnętrznego, szpiku kostnego, płuc (ang. community-acquired pneumonia – CAP), wsierdza i łożyska krwi [36]. W środowisku szpitalnym – w szczególności u pacjentów oddziałów intensywnej terapii (OIT), hematologicznych, chirurgicznych i oparzeniowych – może przyczynić się również do: szpitalnego zapalenia płuc (ang. hospital-acquired pneumonia – HAP), zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (ang. ventilator-associated pneumonia – VAP), zakażenia dróg moczowych (ang. urinary tract infection – UTI), zakażenia łożyska krwi (ang. bloodstream infection – BSI), w tym związanego z liniami donaczyniowymi, zwanego potocznie odcewnikowym (ang. central line-associated bloodstream infection – CLA-BSI), zakażenia rany oparzeniowej, zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. skin and soft tissue infection – SSTI), w tym zakażenia miejsca operowanego (ZMO), odleżyny, zakażenia gałki ocznej, ośrodkowego układu nerwowego, kości i stawów oraz zapalenia ucha wewnętrznego [54, 72]. W badaniu obejmującym grupę 5093 pacjentów stwierdzono, iż kolonizacja *P. aeruginosa* podczas przyjęcia do OIT (n=226; 9,5%) jest niezależnym czynnikiem rozwoju zapalenia płuc (n=68; 1,34%) (SHR – 8,8; 95% CI 4,9–15,7) [54]. Śmiertelność wśród chorych z zakażeniem *P. aeruginosa* wynosiła około 20% i była wyższa w przypadku VAP (30%) oraz bakteriemii (50%) [8]. W retrospektywnym, międzynarodowym badaniu, obejmującym 740 chorych z zapaleniem płuc o etiologii pałeczki ropy błękitnej, śmiertelność szpitalna w grupie osób zakażonych *P. aeruginosa* MDR (ang. multidrug-resistant) była wyższa niż w grupie pacjentów zakażonych szczepem wrażliwym (44,7 vs. 31,7%; p=0,001) [48]. W jednodniowym, wieloośrodkowym europejskim badaniu EPIC (ang. European Prevalence of Infection in Intensive Care) z 1995 roku (n=10038) wykazano, że zakażenia *P. aeruginosa* w OIT dotyczyły 28,7% chorych z infekcją (n=4501) [74]. W kolejnym wieloośrodkowym, europejskim badaniu SOAP (ang. The Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) (n=3147) z 2002 roku odsetek infekcji o tej etiologii dotyczył 14% osób z sepsą [76]. Niższy odsetek zakażeń *P. aeruginosa* (19,9%) – w stosunku do badania EPIC I (ang. Extended Prevalence of Infection in Intensive Care I) – stwierdzono w jednodniowym, wieloośrodkowym światowym badaniu EPIC II z 2007 roku (n=13796) [75]. W ogólnosiwiatowym badaniu sepsy ICON (ang. Intensive Care Over Nations), przeprowadzonym w OIT w 2012 roku (n=10069), odsetek infekcji *P. aeruginosa* określono na 16,3% [67]. W wieloośrodkowym, światowym badaniu CIAOW (ang. Complicated Intra-Abdominal Infections Worldwide), dotyczącym zakażeń wewnątrzbrzusznych, wśród patogenów wyizolowanych

z próbek pobranych śródoperacyjnie odsetek *P. aeruginosa* wynosił 5,6% [68]. Dane z rejestru Europejskiego Centrum Prewencji i Kontroli Zakażeń (ang. European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) z 2016 roku przedstawiają wzrost w stosunku do wcześniej przeprowadzonych badań oraz duże zróżnicowanie geograficzne w częstości występowania zakażeń pałeczką ropy błękitnej u pacjentów leczonych w OIT. Wykazano, iż wyżej wymieniony patogen w środowisku szpitalnym europejskich i polskich oddziałów intensywnej terapii odpowiadał średnio za odpowiednio 20,8% i 15,9% VAP; 14,7% i 10,5% UTI oraz 11,1% i 27,8% CLA-BSI [23]. W Brazylii opublikowano jednodniowe badanie dotyczące OIT (n=303), w którym stwierdzono, iż infekcje te sięgają 27%, podczas gdy w innym badaniu, przeprowadzonym w Indiach (n=202) – 47% [4, 12]. W jednoośrodkowym badaniu w zakresie epidemiologii zakażeń szpitalnych (ang. hospital-acquired infections – HAI) podczas 10 lat nadzoru (lata 2007–2016) w szpitalu w Tarnowie infekcje *P. aeruginosa* występowały u 8% chorych [40]. W kolejnym polskim badaniu, obejmującym pacjentów OIT Szpitala w Gdańsku (analizowano 232 karty rejestracyjne zakażeń szpitalnych z lat 2012–2016), pałeczka ropy błękitnej była czynnikiem epidemiologicznym zakażeń jedynie u 3,8% chorych z zakażeniami szpitalnymi [47]. W analizie danych mikrobiologicznych odpowiadających za VAP i CLA-BSI w latach 2012–2014 w OIT Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wykazano, że najczęstszym patogenem wywołującym VAP był *Acinetobacter baumannii*, CLA-BSI – *Enterococcus* spp., podczas gdy zakażenia *P. aeruginosa* dotyczyły odpowiednio 17% i 13% chorych [16, 17]. W 2018 roku w tym samym ośrodku pałeczka ropy błękitnej stanowiła przyczynę VAP u 4% pacjentów [15].

Według informacji opublikowanych przez EARS-Net w 2017 roku odsetek szczepów *P. aeruginosa* MDR w Polsce wynosił 22,8%, podczas gdy dominującym patogenem zakażeń w OIT był *A. baumannii*. Oporność szczepów pałeczki ropy błękitnej na piperacylinę z tazobaktamem wynosiła 32,1%, na ceftazydym – 24,5%, na aminoglikozydy – 25,5%, na fluorochinolony – 37,2%, a na karbapenemy – 24,2% [24]. Nieco inny odsetek oporności szczepu *P. aeruginosa* zanotowano w badaniu wieloośrodkowym w Polsce w latach 2012–2014, gdzie oporność na cefalosporyny III generacji wynosiła 16%, natomiast na karbapenemy – 32% [13]. Dwa międzynarodowe rejestry zakażeń szpitalnych w krajach rozwijających się – INICC (ang. International Nosocomial Infection Control Consortium) z lat 2010–2015 oraz w Ameryce Północnej CDC NHSN (ang. Centers for Disease Control and Prevention National Healthcare Safety Network) z 2013 roku – wykazały odmienną wrażliwość szczepów *P. aeruginosa*, która wynosiła odpowiednio: wobec fluorochinolonów 32 i 30,5%, piperacyliny z tazobaktamem – 36,1 i 17,4%, amikacyny – 29,8 i 10%, imipenemu/meropenemu – 44,4 i 26,1% oraz cefepimu – 46,3 i 26,1% [14, 65].

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

W badaniu obejmującym 187 pacjentów OIT z infekcją *P. aeruginosa* – leczonych piperacyliną/tazobaktamem, ceftazydymem, cyprofloksacyną, meropenemem i amikacyną – stwierdzono znaczący rozwój oporności pałeczki ropy błękitnej w przypadku stosowania do leczenia meropenemu od 8 do 15 dni (81%) i pozostałych antybiotyków dłużej niż 15 dni (piperacylina/tazobaktam – 55,2%, ceftazydym – 53,8%, cyprofloksacyna – 55,6%), podczas gdy stosowanie amikacyny od 4 do 7 dni współistniało z niskim odsetkiem nabytej oporności (7,7%). W tym samym badaniu nie zaobserwowano, aby sposób podania (wlew przedłużony lub przerywany) oraz terapia skojarzona lub monoterapia miały odmienny wpływ na rozwój oporności [42, 78].

Śmiertelność wśród pacjentów z infekcją o podłożu *P. aeruginosa* wynosi globalnie około 20%, dla VAP około 30%, a dla bakteriemii nawet 50% [3, 8].

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA – CZYNNIKI ZJADLIWOŚCI

*P. aeruginosa* posiada następujące czynniki zjadliwości:

- adhezyny związane z komórką *P. aeruginosa*: pile typu IV (PT4) wykazujące tropizm tkankowy; lipopolisacharyd (LPS) wywołujący wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną (czynnik etiologiczny stanów zapalnych); lektyny adherujące do tkanek, powierzchni abiotycznych i komórek innych drobnoustrojów oraz alginian, który jest jednym z głównych składników biofilmu (osiadłe skupisko komórek otoczonych zewnętrzną matrix zewnątrzkomórkową), który powoduje zwiększenie oporności *P. aeruginosa* na antybiotyki oraz chroni przed fagocytozą [1, 72];
- cytotoksyny (egzotoksyny): ExoA miejscowo uszkadza tkanki i bierze udział w hamowaniu syntezy białek w komórkach gospodarza, ExoS i ExoT spowalniają fagocytozę, ExoU wywołuje efekt cytotoksyczny względem komórek nabłonkowych i makrofagów oraz ExoY uczestniczy w reorganizacji cytoskieletu komórki eukariotycznej [1];
- zewnątrzkomórkowe proteazy: alkaliczna proteaza, elastaza rozkładająca białka strukturalne oraz proteazy LasA i LasB, które uszkadzają komórki i tkanki organizmu gospodarza [1];
- systemy sekrecyjne odpowiedzialne za wydzielanie białek efektorowych bezpośrednio do wnętrza komórek eukariotycznych lub do przestrzeni międzykomórkowych. Należy tutaj wymienić układy sekrecyjne, takie jak: T1SS, T2SS, T3SS, czy T6SS (ang. type secretion system – TSS). Wydzielają one wymienione wyżej egzotoksyny i proteazy, np. T1SS alkaliczną proteazę,

T2SS egzotoksynę ExoA i elastazę, a T3SS egzotoksyny ExoS, T, U i Y [1, 57];

- barwniki: piowerdyna (siderofor, który bierze udział w chelatacji jonów żelaza) i piocyjanina przyczyniająca się do produkcji reaktywnych form tlenu (RFT) w komórce gospodarza, co może wywołać apoptozę niektórych komórek układu odpornościowego i zahamować odpowiedź immunologiczną [72].

Szeroki wachlarz czynników zjadliwości *P. aeruginosa* klasyfikuje ten patogen do grupy najniebezpieczniejszych w środowisku szpitalnym, a zwłaszcza jego zdolność do tworzenia biofilmu, ponieważ jego struktura stanowi dla bakterii bezpieczne i optymalne środowisko rozwoju. Biofilm ma udział w patogenezie chorób przewlekłych, zwłaszcza zakażeń towarzyszących stosowaniu cewników, drenów i zakładaniu implantów [5, 50]. Skutecznie chroni komórki *P. aeruginosa* przed szkodliwym wpływem środowiska zewnętrznego, działaniem antybiotyków oraz mechanizmami obronnymi układu odpornościowego gospodarza [9].

W ostatnich latach opisano gen *P. aeruginosa* o nazwie *RetS*, który kontroluje aktywność innych genów związanych ze zdolnością bakterii do przemieszczania się i produkowania toksyn, czyli procesów wywołujących bardzo ostrą infekcję. Oznacza to, że aktywny gen *RetS* hamuje geny potrzebne do tworzenia się biofilmu, co przeciwdziała tworzeniu przewlekłych stanów zapalnych wywołanych przez pałeczkę ropy błękitnej. Z drugiej jednak strony *RetS* stymuluje ostre stany zapalne związane z infekcją, jest więc szczególnie groźny dla osób z obniżoną odpornością [61].

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA – OPORNOŚĆ NATURALNA

Oporność naturalna *P. aeruginosa* wynika z niskiej przepuszczalności błony zewnętrznej, aktywnego usuwania antybiotyku z komórki (ekspresja transporterów błonowych – system efflux MDR) i enzymów modyfikujących działanie antybiotyku. Najbardziej rozpowszechnioną grupą są transportery RND (ang. resistance, nodulation, division) obejmujące 12 systemów, z których co najmniej cztery uczestniczą w lekooporności. Wszystkie posiadają szerokie spektrum substratów, które warunkuje naturalną oporność *P. aeruginosa*. Główną rolę odgrywa system MexAB-OprM, a jego aktywność obejmuje zarówno antybiotyki  $\beta$ -laktamowe (w tym meropenem i inhibitory  $\beta$ -laktamaz) oraz fluorochinolony, jak i środki dezynfekcyjne oraz detergenty [58]. Mechanizm efflux pomp warunkuje również oporność na makrolidy, tetracykliny i chloramfenikol.

Pałeczki *P. aeruginosa* wykazują naturalną oporność na część antybiotyków  $\beta$ -laktamowych (benzylopenicyliny, penicyliny izoksazolilowe, aminopenicyliny i ich połączenia

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

z inhibitorami  $\beta$ -laktamaz, cefalosporyny I i II generacji) oraz tygecyklinę i trimetoprim. Wynika to z obecności w chromosomie *P. aeruginosa* cefalosporynazy AmpC (strukturalna klasa C według Amblera i grupa funkcjonalna 1 według Bush), która hydrolizuje wszystkie penicyliny i cefalosporyny oraz monobaktamy (aztreonam), oprócz cefalosporyn IV generacji (np. cefepim), i karbapenemy (z wyjątkiem ertapenemu) [7]. Jej ekspresję indukuje głównie cefoksytyna i imipenem. Nie jest hamowana przez inhibitory  $\beta$ -laktamaz (kwas klawulanowy, tazobaktam czy sulbaktam) [51, 77]. Cefalosporynaza AmpC jest wytwarzana jedynie w obecności antybiotyku, a jej nadmiar to najczęstszy mechanizm oporności na penicyliny oraz cefalosporyny; takie mutanty jednocześnie wykazują nadprodukcję białek transportowych usuwających antybiotyki  $\beta$ -laktamowe [22, 72]. Szczepy z derepresją genu, która polega na ciągłym wytwarzaniu  $\beta$ -laktamazy na wysokim poziomie, bez indukcji przez antybiotyk, mogą okazać się odporne nawet na cefepim czy imipenem/meropenem [52]. *P. aeruginosa* z mechanizmem oporności AmpC o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. extended-spectrum AmpC – ESAC) posiadają podwyższoną zdolność hydrolizy cefalosporyn (ceftazydym, cefepim) oraz karbapenemów (imipenem, meropenem), co stanowi doskonałe warunki do dalszego rozwoju oporności [72].

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA – OPORNOŚĆ NABYTA

Oporność nabyta powstaje w wyniku spontanicznych mutacji chromosomalnego DNA lub transferu z jednej komórki do innej tego samego gatunku genów zlokalizowanych na ruchomych elementach genetycznych (transpozony, plazmidy, integrony). Nabytą oporność *P. aeruginosa* na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe warunkują  $\beta$ -laktamazy, do których zalicza się: PSE-1/CARB-2, PSE-4/CARB-1, CARB-3 czy CARB-4 (ang. *Pseudomonas*-specific enzyme lub carbencilinase, cyfra oznacza wariant enzymu). Te enzymy, obecnie karbenicylinazy, należą do klasy A  $\beta$ -laktamaz i hydrolizują karboksypenicyliny oraz ureidopenicyliny, a pozostają wrażliwe na działanie inhibitorów, takich jak kwas klawulanowy czy tazobaktam [6].

*Pseudomonas aeruginosa* wytwarza ponadto  $\beta$ -laktamazy typu PSE (ang. *Pseudomonas*-specific enzyme) kodowane plazmidowo, należące do strukturalnej klasy A i funkcjonalnej grupy 2c, hydrolizujące karboksypenicyliny, ureidopenicyliny i cefsulodynę z jednoczesną wrażliwością na inhibitory  $\beta$ -laktamaz [7]. Mutacje punktowe genów doprowadziły do powstania enzymów ESBL (ang. extended-spectrum  $\beta$ -lactamases), klasy strukturalnej A i funkcjonalnej grupy 2b, które warunkują oporność *P. aeruginosa* na: karboksypenicyliny, ureidopenicyliny, ceftazydym, cefepim i cefpirom

oraz aztreonam; obecnie wyróżnia się ich 12, z czego 8 występuje u pałeczki ropy błękitnej [72].

Enzym PER-1 to pierwszy opisany ESBL u *P. aeruginosa*, jest on częściowo hamowany przez inhibitory  $\beta$ -laktamaz i imipenem. Odpowiada ponadto za wysoką oporność na ceftazydym [2, 77]. W 1998 roku we Francji wyizolowano szczep *P. aeruginosa* wytwarzający enzym typu VEB o identycznym zakresie substratowym jak PER-1. Kolejna  $\beta$ -laktamaza – typu GES (ang. Guiana extended-spectrum) – hamowana jest przez kwas klawulanowy i imipenem, ale wykazuje duże powinowactwo do cefalosporyn II generacji. Enzym BEL-1 oraz PME-1 hydrolizuje cefalosporyny i aztreonam, a hamowany jest przez: kwas klawulanowy, tazobaktam, cefoksytynę i imipenem [2, 59, 72].

Inną grupą enzymów zdolnych do rozkładu oksymino- $\beta$ -laktamów są oksacylinazy (OXA) o rozszerzonym spektrum substratowym klasy D, ES-OXA (ang. extended-spectrum oxacilinases), ujawnione na początku lat 90. XX wieku, należące do strukturalnej grupy D i grupy funkcjonalnej 2d [7]. Determinują one oporność na amoksycylinę i cefalotynę oraz kloksacylinę, oksacylinę, metycylinę i cefalosporyny III i IV generacji i nie są hamowane przez inhibitory  $\beta$ -laktamaz [49].

Metalo- $\beta$ -laktamazy klasy B (ang. metallo- $\beta$ -lactamases – MBL) hydrolizują wszystkie penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy i nie są wrażliwe na żadne dostępne inhibitory. Przez MBL nie jest hydrolizowany jedynie aztreonam. Pierwsze nabyte metalo- $\beta$ -laktamazy (VIM, IMP, NDM) pojawiły się w 1988 roku w Japonii i do dzisiaj są one najczęściej wytwarzane przez *P. aeruginosa* [51].

Karbapenemazy A (ang. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase – KPC) zostały odkryte w 1996 roku w Stanach Zjednoczonych. Posiadają najszersze spektrum substratowe z  $\beta$ -laktamaz i hydrolizują wszystkie  $\beta$ -laktamowe antybiotyki z różną wydajnością (największą aktywność obserwuje się wobec penicylin i cefalosporyn I generacji). KPC swój epidemiologiczny sukces zawdzięczają rozprzestrzenianiu klonalnemu hiperepidemicznego (o wysokim potencjale epidemicznym) klonu *Klebsiella pneumoniae* – początkowo w Stanach Zjednoczonych, Izraelu i Grecji, a od 2008 roku także w Polsce [29]. Karbapenemazy te mogą dotyczyć również szczepów *P. aeruginosa*, a w przypadku wykrycia tego typu oporności opcją terapeutyczną są kolistyna i amikacyna [33].

Oprócz  $\beta$ -laktamaz pałeczka ropy błękitnej nabywa również geny AME (ang. aminoglycoside-modifying enzymes), czyli geny enzymów modyfikujące aminoglikozydy (inaktywacja następuje przez mutacje w białkach rybosomalnych), które warunkują oporność na tę grupę antybiotyków. Do leczenia zakażeń *P. aeruginosa* aminoglikozydy stosowane są głównie w leczeniu skojarzonym (monoterapia jest możliwa jedynie w leczeniu celowanym infekcji dróg moczowych), ze względu na wyższą skuteczność zależną od synergii działania i redukcję ryzyka powstania oporności [33, 41].

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

## LECZENIE ZAKAŻEŃ WYWOŁANYCH SZCZEPEM *P. AERUGINOSA* Z UWZGLĘDNIENIEM SZCZEPÓW MDR

Leczenie zakażeń o etiologii *P. aeruginosa* jest najczęściej trudne, zwłaszcza w zakażeniach pochodzenia szpitalnego, ponieważ szczepy te są zwykle wielolekooporne. Trudności terapeutyczne wynikają ponadto z osłabionych mechanizmów obronnych chorego i jego choroby podstawowej, która w przypadku sepsy może zmienić parametry farmakokinetyczne antybiotyków [21]. Ponadto nawet wrażliwe szczepy mogą zmniejszać swoją wrażliwość (nabywać oporność) na stosowane antybiotyki w trakcie leczenia – dzięki indukowaniu wytwarzania enzymów hydrolizujących antybiotyki czy mutacji genów kodujących białka porynowe błon zewnętrznych lub też poprzez transfer plazmidów z genami oporności [51, 77].

Najczęściej w leczeniu zakażeń *P. aeruginosa*, bez uwzględnienia nabytych mechanizmów oporności, stosuje się antybiotyki, takie jak: ureidopenicyliny wraz z inhibitorami  $\beta$ -laktamaz (piperacylina z tazobaktamem), karboksypenicyliny (tykarcylina z kwasem klawulanowym – aktualnie jest w Polsce niedostępna), cefalosporyny III (ceftazydym) lub IV generacji (cefepim), karbapenemy (meropenem, imipenem), aztreonam, fluorochinolony (cyprofloksacyna, lewofloksacyna), aminoglikozydy (amikacyna, gentamycyna, tobramycyna, netylmycyna), polimiksyny (kolistyna) [21, 59].

W przypadku podejrzenia sepsy zaleca się natychmiastowe podanie antybiotyku, zawsze po wcześniejszym pobraniu krwi na posiew. Wytyczne towarzystw i organizacji międzynarodowych (ang. Surviving Sepsis Campaign Guidelines) zalecają zastosowanie do leczenia sepsy antybiotykoterapii o szerokim spektrum aktywności (także skojarzonej), obejmującej szczepy najczęściej odpowiadające za rozpoznaną postać kliniczną zakażenia [63]. Podczas ustalania antybiotykoterapii empirycznej uwzględnia się czynniki ryzyka zakażenia *P. aeruginosa* i czynniki ryzyka występowania szczepów MDR oraz wykorzystanie zasady farmakokinetyki i farmakodynamiki (w celu zwiększenia prawdopodobieństwa skuteczności klinicznej, zmniejszenia objawów niepożądanych i generowania oporności) [20]. Zalecane jest stosowanie jak najszybszej deeskalacji do terapii celowanej. Skojarzoną terapię celowaną należy rozważyć tylko w uzasadnionych przypadkach, np. w ciężkich zakażeniach *P. aeruginosa* i *A. baumannii* (w szczególności z objawami wstrząsu septycznego) oraz w infekcyjnym zapaleniu wsierdzia [34, 63]. W metaanalizie 17 badań klinicznych (n=3077) nie wykazano znamiennej statystycznej korzyści (redukcji śmiertelności) ze stosowania terapii kombinowanej/skojarzonej  $\beta$ -laktamu z aminoglikozydem w porównaniu z monoterapią w leczeniu ciężkich zakażeń z bakteriami szczepami Gram-ujemnymi (OR 0,96; 95% CI 0,7–1,32), z wyjątkiem leczenia bakteriami

*P. aeruginosa* (analizowano 5 badań klinicznych), w przypadku której uzyskano 50% redukcję śmiertelności (OR 0,5; 95% CI 0,3–0,79) [66]. Wykorzystanie zasad modyfikowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego (PK/PD) dla poprawy skuteczności leczenia między innymi zakażeń *P. aeruginosa* wykazano w badaniach z zastosowaniem piperacyliny z tazobaktamem we wlewie przedłużonym lub ciągłym, meropenemu we wlewie przedłużonym i dużych dawkach amikacyny podawanych w jednorazowej dawce dobowej [18, 19, 42–44, 70]. Optymalny czas terapii dla większości zakażeń wynosi 7 dni, jednak w przypadku zapalenia płuc wywołanego przez *P. aeruginosa* lub *A. baumannii* może ulec wydłużeniu w przypadku słabego wycofywania się objawów klinicznych i normalizacji laboratoryjnych wykładników zakażenia [63].

Znaczne trudności terapeutyczne mogą sprawiać szczepy *P. aeruginosa* z różnymi mechanizmami oporności.

Wybrane opcje terapeutyczne i dawkowanie leków stosowanych do leczenia zakażeń *P. aeruginosa* zebrano w Tabeli 1.

W przypadku wykrycia mechanizmu oporności typu AmpC do leczenia zakażeń *P. aeruginosa* stosuje się najczęściej cefepim i karbapenemy. Szczepy pałeczki ropy błękitnej z mechanizmem oporności ESBL wykazują zwykle wrażliwość na: karbapenemy, kolistynę, aminoglikozydy, fluorochinolony, nowe preparaty antybiotyków  $\beta$ -laktamowych z inhibitorem  $\beta$ -laktamaz [35]. Zakażenia *P. aeruginosa* z mechanizmem oporności MBL wymagają poszukiwania opcji terapeutycznych wśród leków, takich jak: kolistyna, fosfomycyna, aminoglikozydy, aztreonam, stosowanych także w terapii skojarzeniowej [32].

Narastająca lekooporność szczepu *P. aeruginosa* oraz innych patogenów zwanych potocznie alarmowymi o zasięgu globalnym zmusza do poszukiwania nowych form zwalczania tych drobnoustrojów. Do nowych leków, mających zastosowanie w leczeniu trudnych zakażeń wywołanych szczepami bakterii Gram-ujemnych, w tym *P. aeruginosa*, zalicza się m.in.: ceftolozan/tazobaktam, ceftazydym/awibaktam, meropenem/waborbaktam (zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w 2017 roku, niedostępny w Polsce) [37]. Ceftolozan/tazobaktam to preparat skojarzony cefalosporyny VI generacji z inhibitorem  $\beta$ -laktamaz. W jego strukturze znajdują się podstawniki, które mają chronić przed hydrolizą cefalosporynazy AmpC oraz zapewnić stabilność wobec  $\beta$ -laktamazy ESBL. Lek ten wykazuje aktywność wobec  $\beta$ -laktamaz TEM-1, SHV-1, CTX-M14/15, TEM-2, SHV-2 i jest nieaktywny wobec *P. aeruginosa* MBL(+). Wskazania rejestracyjne wyżej wymienionego leku to: powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia układu moczowego [27].

Obiecującym antybiotykiem do leczenia ciężkich zakażeń, aktywnym wobec Gram-ujemnych *Enterobacterales* oraz *P. aeruginosa* opornych na ceftazydym, jest

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Tabela 1. Wybrane opcje terapeutyczne, indeks farmakodynamiczny (PK/PD) i dawkowanie leków stosowanych do leczenia ciężkich zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z prawidłową funkcją nerek.

Opcja terapeutyczna	Dawkowanie dożylne	Modyfikowanie PK/PD
Piperacylina/tazobaktam	4,5 g co 6 godzin	T>MIC
Ceftazydym	2 g co 8 godzin	T>MIC
Ceftazydym/awibaktam	2,5 g co 8 godzin	T>MIC
Ceftolozan/tazobaktam	1,5 g co 8 godzin	T>MIC
Cefepim	2 g co 8 godzin	T>MIC
Cefoperazon/sulbaktam	2 g co 8 godzin	T>MIC
Imipenem/cylastatyna	1 g co 6–8 godzin	T>MIC
Meropenem	2 g co 8 godzin	T>MIC
Cyprofloksacyna	0,4 g co 8 godzin	AUC/MIC
Lewofloksacyna	0,5 g co 12 godzin	AUC/MIC
Amikacyna	20–30 mg/kg LD, następnie TDM	$C_{max}$ /MIC
Gentamycyna	5–8 mg/kg LD, następnie TDM	$C_{max}$ /MIC
Tobramycyna	5–7 mg/kg LD, następnie TDM	$C_{max}$ /MIC
Aztreonam	2 g co 6 godzin	T>MIC
Fosfomycyna	4 g co 6 godzin lub 8 g co 8 godzin	T>MIC
Kolistyna	MD: 3 mln UI co 8 godzin; LD 9 mln UI (w sepsie i wstrząsie septycznym)	AUC/MIC

połączenie ceftazydym/awibaktam. Awibaktam to pierwszy nie- $\beta$ -laktamowy inhibitor laktamaz. Hamuje on  $\beta$ -laktamazy zarówno klasy A, jak i C oraz niektóre enzymy klasy D według klasyfikacji Amblera, w tym: ESBL, karbapenemazy OXA-48, KPC, enzymy AmpC. Podobnie jak ceftolozan/tazobaktam jest nieaktywny wobec szczepów wytwarzających MBL. Ceftazydym/awibaktam zarejestrowany jest do leczenia u osób dorosłych w przypadku powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej i układu moczowego, odmiedniczkowego zapalenia nerek, szpitalnego zapalenia płuc (także VAP) oraz zakażeń wywołanych tlenowymi bakteriami Gram-ujemnymi u osób dorosłych z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi [26]. Rekomendacje WSES (ang. World Society of Emergency Surgery) z 2017 roku zalecają zastosowanie ceftazydymu z awibaktamem lub ceftolozanu z tazobaktamem w terapii skojarzonej z metronidazolem i wankomycyną lub linezolidem u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym z zakażeniem wewnątrzbrzusznym pochodzenia szpitalnego [69, 79]. Dwa kolejne nowe leki z wrażliwością wobec *P. aeruginosa* (bez uwzględnienia oporności nabytej) – zarejestrowane przez FDA (ang. Food and Drug Administration) i EMA (ang. European Medicines Agency) – aktualnie niedostępne jeszcze w Polsce, to meropenem/waborbaktam i imipenem/relabaktam. Pierwszy z nich posiada wskazania rejestracyjne do leczenia UTI, IAI, HAP, VAP i zakażeń szczepami MDR, natomiast drugi do leczenia IAI oraz UTI [60, 73].

Obecnie do leczenia zakażeń wywołanych *P. aeruginosa* rekomenduje się kolistynę – w przypadku ratunkowej terapii celowanej w leczeniu infekcji *P. aeruginosa* MDR, w szczególności powodującego bakteriemie i sepsę. Użycie kolistyny w leczeniu empirycznym nie jest zalecane [49]. Niemniej jednak, na podstawie sytuacji epidemiologicznej szpitala, w którym stwierdza się wysoki odsetek szczepów *P. aeruginosa*

MDR lub *A. baumannii* MDR, w przypadku leczenia empirycznego HAI kolistyna powinna być stosowana empirycznie, na podstawie procedur opracowanych dla konkretnej jednostki szpitalnej [64]. Sugerowany przez BSAC (ang. British Society Antimicrobial Chemotherapy) algorytm leczenia zakażeń wewnątrzszpitalnych, na podstawie sytuacji epidemiologicznej szpitala, wywołanych przez Gram-ujemne szczepy bakterii MDR uwzględnia terapię aztreonamem lub ceftazydymem albo ceftazydymem/awibaktamem w przypadku spodziewanej oporności typu OXA-48; terapię kolistyną z meropenemem, z ewentualnym dodaniem do leczenia tygecykliny lub ceftazydymu/awibaktamu, w przypadku spodziewanej oporności karbapenemazy KPC [32]. W zakresie oporności bakterii typu NDM, gdzie nie ma dedykowanego leczenia, stosuje się wiele schematów politerapii antybiotykowej z użyciem kombinacji antybiotyków z różnych grup terapeutycznych, każdorazowo dopasowanych do wymagań danej sytuacji klinicznej.

Fosfomycyna w formie dożylnej w przypadku stwierdzonej wrażliwości wobec *P. aeruginosa* (możliwa oporność nabyta) wykazuje działanie synergistyczne z: aztreonamem, lewofloksacyną, cyprofloksacyną, ceftazydymem, cefepimem, gentamycyną, piperacyliną, imipenemem (lub kolistyną, karbapenemem, tygecykliną, netylmycyną w przypadku szczepów MDR) i addycyjne z karbapenemami i aminoglikozydami [25, 28, 80]. Lek ten posiada wskazania rejestracyjne do leczenia: zapalenia szpiku kostnego, powikłanych zakażeń układu moczowego, szpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych, bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych oraz bakteriemii towarzyszącej wyżej wymienionym zakażeniom i z uwagi na szybkie nabywanie oporności zalecany jest do terapii skojarzonej [25]. W przypadku infekcji kości oraz zapalenia szpiku kostnego połączenie kolistyny z ryfampicyną

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

jest potencjalnie skuteczne. W sytuacji leczenia ciężkiej postaci zespołu stopy cukrzycowej powikłanej zapaleniem szpiku kostnego obiecującą kombinacją antybiotyków stanowi połączenie kolistyny z ryfampicyną i imipenemem [71].

Wykazano, że VAP o etiologii *P. aeruginosa* może być skutecznie leczone kolistyną jednocześnie w formie wziewnej i dożyłnej. Stosowanie kolistyny (w dawce 3 mln UI co 8 godzin) do leczenia sepsy wywołanej *P. aeruginosa* (także *A. baumannii* MDR) u 28 pacjentów OIT skutkowało pozytywną odpowiedzią kliniczną u 73% osób i 42% śmiertelnością [46]. W innym badaniu, u 185 krytycznie chorych z rozpoznaniem zakażeniem *P. aeruginosa* lub *Acinetobacter* spp. leczonych kolistyną (n=55) lub innym antybiotykiem (n=105), w tym karbapenemem, stwierdzono znacznie częstszą niewłaściwą terapię empiryczną w grupie kolistyny (100% vs. 8%), lecz podobną skuteczność kliniczną w 6. dniu leczenia (15% vs. 17%) i podobną śmiertelność (29% vs. 24%) [62]. W kolejnym badaniu wielośrodkowym (n=406) u pacjentów z HAP, VAP, UTI i bakteriami wywołanymi szczepami bakterii Gram-ujemnych MDR, u chorych z zakażeniem *P. aeruginosa* nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w niepowodzeniu klinicznym (82 vs. 73%,  $p=0,059$ ) oraz śmiertelności w 28. dniu hospitalizacji (45 vs. 45%,  $p=0,931$ ) w grupie osób leczonych kolistyną w monoterapii lub kolistyną i meropenemem [56]. We wcześniejszym badaniu, obejmującym 90 chorych z zapaleniem płuc wywołanym bakteriami Gram-ujemnymi MDR, wysunięto wniosek, iż terapia kombinowana kolistyną (n=41) z tygecykliną lub minocykliną albo ampicyliną/sulbaktamem, imipenemem/cylastatyną – w przeciwieństwie do monoterapii kolistyną (n=49) – poprawia skuteczność kliniczną (87 vs. 35,5%,  $p<0,001$ ). Jednakże trzeba zauważyć, że w badaniu przewagę stanowiły szczepy *A. baumannii*, a *P. aeruginosa* odpowiadał jedynie za 18 przypadków (po 9 w każdej z grup) VAP [55].

Wysokie dawki kolistyny (5 mln UI co 8 godzin, wziewnie) w leczeniu VAP o etiologii *P. aeruginosa* MDR lub *A. baumannii* MDR w monoterapii (n=28) albo terapii skojarzonej (n=15), z dodatkowym trzydniowym dożylnym leczeniem aminoglikozydem, wykazywały porównywalną skuteczność kliniczną (67% vs. 66%) jak dożylnie podawanie antybiotyku  $\beta$ -laktamowego z aminoglikozydem (n=122) w przypadku szczepów wrażliwych na te antybiotyki. Dodatkowo takie leczenie kolistyną lub kolistyną z aminoglikozydem nie wpływało znacząco na śmiertelność (16% vs. 23%;  $p=0,357$ ) i znacząco skracало czas stosowania wentylacji mechanicznej (18 vs. 38 dni) oraz hospitalizacji w OIT (25 vs. 54 dni) [45].

## TERAPIA ZAKAŻEŃ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* W PRZYSZŁOŚCI

W związku ze wzrostem oporności bakterii dostępne antybiotyki przestają być skuteczne w terapii dla coraz większej

liczby infekcji. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy jedną z obiecujących metod walki jest zastosowanie bakteriofagów, które posiadają silne i szybkie działanie bakteriobójcze oraz właściwości immunomodulujące przeciwko bakteriom zarówno Gram-dodatnim, jak i Gram-ujemnym, w tym *P. aeruginosa* [10]. Dane z piśmiennictwa wskazują, iż terapia bakteriofagami – w przypadku wielolekooporności szczepu, braku penetracji antybiotyku do źródła zakażenia czy braku możliwości jego chirurgicznej sanacji – może być teoretycznie rozważana w leczeniu ciężkich zakażeń i sepsy [53]. W Polsce fagoterapia jest uważana za leczenie eksperymentalne i stosowana tylko u tych pacjentów, u których podczas leczenia antybiotykami nie uzyskano skuteczności klinicznej. Obecnie bakteriofagi mogą stanowić alternatywę dla antybiotyków, np. w leczeniu infekcji bakteryjnych ran pooparzeniowych spowodowanych przez *P. aeruginosa*. Wykazano, że bakteriofagi są zdolne również do zabijania/lizy bakterii w przewlekłych zapaleniach płuc, które dotyczą osób z mukowiscydozą, co wskazuje na potencjalną nową opcję terapeutyczną w leczeniu infekcji zagrażającej życiu [30].

Pewne nadzieje dotyczące leczenia zakażeń o etiologii *P. aeruginosa* wiążą się z dwoma najnowszymi antybiotykami, będącymi obecnie w fazie badań klinicznych. Pierwszy z nich to cefepim/zidebaktam, gdzie drugi ze składowych preparatu ma zdolność hamowania  $\beta$ -laktamaz oraz selektywną zdolność wiązania białek PBP-2 i jest „wzmocniaczem” aktywności antybiotyku  $\beta$ -laktamowego (powoduje to, że mniejsza dawka cefepimu wystarcza dla osiągnięcia efektu klinicznego) [39]. Drugi lek to cefiderokol – cefalosporyna tworząca kompleks z jonami żelaza, za pomocą sideroforów osiąga ona przestrzeń periplazmatyczną i hamuje syntezę ściany komórkowej przez łączenie się z białkiem wiążącym penicylinę [38].

Wśród leków o potencjalnej wrażliwości wobec *P. aeruginosa*, będących w różnych fazach badań klinicznych, należy wymienić także: aztreonam/awibaktam, meropenem/nakubaktam, plazomicyn [2, 37].

## PODSUMOWANIE

*Pseudomonas aeruginosa* jest znaczącym patogenem wywołującym zakażenia u pacjentów OIT, gdyż stwierdza się go w badaniach zarówno europejskich, jak i polskich u więcej niż 10% chorych.

Trudności terapeutyczne w leczeniu ciężkich zakażeń *P. aeruginosa* mogą wynikać z przebiegu choroby podstawowej, osłabionej odporności chorego, zmienionych parametrów PK leku oraz wielolekooporności szczepu.

U osób z sepsą wywołaną wielolekoopornym *P. aeruginosa* antybiotykoterapia celowana skojarzona (w szczególności we wstrząsie septycznym), z wykorzystaniem zasad farmakokinetyki i farmakodynamiki, stanowi zalecaną opcję terapeutyczną.



! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Nowe leki – takie jak ceftazydym/awibaktam, ceftolozan/tazobaktam – stosowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym mogą stanowić potencjalną opcję terapeutyczną w leczeniu zakażeń *P. aeruginosa* MDR w wybranych przypadkach.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

## PIŚMIENNICTWO

- Alhazmi A. *Pseudomonas aeruginosa* – pathogenesis and pathogenic mechanism. *Int J Biol* 2015;7:44–67.
- Basseti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in Context* 2018;7:212527.
- Bouglé A, Foucrier A, Dupont H et al. Impact of the duration of antibiotics on clinical events in patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: study protocol for a randomized controlled study. *Trials* 2017;18(1):37.
- Braga IA, Campos PA, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. *Hosp Infect* 2018;99(3):318–324.
- Brandenburg KS, Weaver AJ Jr, Qian L et al. Development of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in partial-thickness burn wounds using a sprague-dawley rat model. *J Burn Care Res* 2019;40(1):44–57.
- Bush K, Jacoby GA. Updated function-al classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(3):969–976.
- Bush K, Jacoby GK, Medeiros A. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(6):1211–1233.
- Ceniceros A, Peértega S, Galeiras R et al. Predicting mortality in burn patients with bacteraemia. *Infection* 2016;44(2):215–222.
- Chen H, Wubbolts RW, Haagsman HP, Veldhuizen EJA. Inhibition and eradication of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by host defence peptides. *Sci Rep* 2018;8:10446.
- Citorik RJ, Mimee M, Lu TK. Bacteriophage-based synthetic biology for the study of infectious diseases. *Curr Opin Microbiol* 2014;19:59–69.
- D'Agata E. *Pseudomonas aeruginosa* and other *Pseudomonas* species. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8<sup>th</sup> edn. Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2015, pp. 2518–2532.
- Dasgupta S, Das S, Chawan NS, Hazra A. Nosocomial infections in the intensive care unit: incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India. *Indian J Crit Care Med* 2015;19(1):14–20.
- Deptuła A, Trejnowska E, Dubiel G et al. Prevalence of healthcare-associated infections in Polish adult intensive care units: summary data from the ECDC European point prevalence survey of hospital-associated infections and antimicrobial use in Poland 2012–2014. *J Hosp Infect* 2017;96(2):145–150.
- Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, device-associated module. *Am J Infect Control* 2013;41(12):1148–1166.
- Duszyńska W, Idziak M, Smardz K et al. Zakażenia dróg oddechowych u pacjentów Oddziału Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. XXXII Konferencja „Postępy w anestezjologii, intensywnej terapii i leczeniu bólu” Wrocławskie Wiosna Anestezjologiczna 2019. *Forum Zakażeń* 2019;10(2):130. Abstract.
- Duszyńska W, Rosenthal VD, Dragan B et al. Ventilator-associated pneumonia monitoring according to the INICC project at one centre. *Anesthesiol Intensive Ther* 2015;47(1):34–39.
- Duszyńska W, Rosenthal VD, Dragan B, Litwin A, Woźnica E, Kübler A. Zakażenia krwi związane z dostępem naczyniowym w Oddziale Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego we Wrocławiu – wyniki obserwacji według projektu INICC. *Forum Zakażeń* 2014;5(5):257–262.
- Duszyńska W, Taccone FS, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela-Hojeńska A, Kübler A. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care* 2013;17(4):R165.
- Duszyńska W, Taccone FS, Switala M, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Kübler A. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in ventilator associated pneumonia: a pilot study on efficacy and costs. *In J Antimicrob Agents* 2012;39(2):153–158.
- Duszyńska W. Modyfikowanie farmakokinetyczno-farmakodynamicznie antybiotykoterapii w ciężkiej sepsie. *Anest Intens Ter* 2012;44(3):178–185.
- Duszyńska W. Ogólne zasady antybiotykoterapii empirycznej w ciężkiej sepsie. *Anest Int Ter* 2012;44(2):108–115.
- El Zowalaty ME, Al Thani AA, Webster TJ et al. *Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies. *Future Microbiol* 2015;10(10):1683–1706.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. Annual epidemiological report for 2016. ECDC (online) 2018; [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2016-HAL\\_0.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2016-HAL_0.pdf)
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). ECDC (online) 2017; <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>
- European Medicines Agency. InfectoFos: summary of product characteristics. EMA (online) 2018; <https://www.ema.europa.eu>
- European Medicines Agency. Zavicefta: summary of product characteristics. EMA (online) 2018; <https://www.ema.europa.eu>
- European Medicines Agency. Zerbaxa: summary of product characteristics. EMA (online) 2018; <https://www.ema.europa.eu>
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* 2016;29(2):321–347.
- Górska S. Karbapenemazy KPC – niebezpieczne ogniska epidemiologiczne w Polsce i na świecie. *Eduk Biol Środ* 2017;2:30–36.
- Górski A, Jończyk-Matysiak E, Łusiak-Szelachowska M, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, Borysowski J. The potential of phage therapy in sepsis. *Front Immunol* 2017;8:1783.
- Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Laporte J et al. Clinical features, aetiology and outcome of bacteraemic pneumonia in neutropenic cancer patients. *Respirology* 2016;21(8):1411–1418.
- Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(Suppl. 3):iii2–iii78.
- Hryniewicz W, Ozorowski T. Szpitalna lista antybiotyków. Propozycja kierowana do szpitali. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (online) 2011; <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/szpitalna-lista-okl-cala.pdf>
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61–e111.
- Kanj SS, Kanafani ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant Gram-negative organisms: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mayo Clin Proc* 2011;86(3):250–259.
- Kanj SS, Sexton DJ. Epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infection. *UpToDate* (online) 2015; <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-microbiology-and-pathogenesis-of-pseudomonas-aeruginosa-infection>
- Karaiskios I, Galani I, Souli M, Giamarellou H. Novel  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations: expectations for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019;15(2):133–149.
- Katsube T, Saisho Y, Shimada J, Furuie H. Intrapulmonary pharmacokinetics of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, in healthy adult subjects. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(7):1971–1974.
- Khan Z, Iregui A, Landman D, Quale J. Activity of cefepime/zidebactam (WCK 5222) against *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* endemic to New York City medical centres. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(10):2938–2942.
- Kolpa M, Wałaszek M, Gniadek A, Wolak Z, Dobroś W. Incidence, microbiological profile and risk factors of healthcare-associated infections in intensive care units: a 10 year observation in a provincial hospital in southern Poland. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(1).
- Kos VN, Déraspe M, McLaughlin RE et al. The resistome of *Pseudomonas aeruginosa* in relationship to phenotypic susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(1):427–436.
- Layeux B, Taccone FS, Fagnoul D, Vincent JL, Jacobs F. Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(11):4939–4941.
- Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44:357–363.

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

44. Lorente L, Palmero S, Jiménez J et al. Piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion for the treatment of nosocomial pneumonia. *Crit Care* 2009;13(Suppl. 1):P311.
45. Lu Q, Luo R, Bodin L et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology* 2012;117(6):1335–1347.
46. Marcou N, Markantonis SL, Dimitrakis E et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically patients with serious multidrug-resistant Gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Clin Ther* 2008;30(1):143–151.
47. Mędrzycka-Dąbrowska W, Jarzynkowski P, Piotrkowska R, Klamon K, Paszko K. Analiza zakażeń szpitalnych w oddziale intensywnej terapii w latach 2012–2016. *Forum Zakażeń* 2019;10(2):83–89.
48. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care* 2015;19:219.
49. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martínez JA et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrobial Agents Chemother* 2012;56(9):4833–4837.
50. Moryl M. Egzopolimery macierzy biofilmu jako czynniki wirulencji mikroorganizmów w rozwoju chorób człowieka. *Postepy Hig Med Dośw* 2015;69:1485–1498.
51. Nikonorow E, Baraniak A, Gniadkowski M. Oporność bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* na antybiotyki β-laktamowe wynikająca z wytwarzania β-laktamaz. *Post Mikrobiol* 2013;52(3):261–271.
52. Oliver A, Mulet X, López-Causapé C, Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Drug Resist* 2015;21–22:41–59.
53. Opal SM. Non-antibiotic treatments for bacterial diseases in an era of progressive antibiotic resistance. *Crit Care* 2016;20(1):397.
54. Paling FP, Wolkewitz M, Depuydt P et al. *P. aeruginosa* colonization at ICU admission as a risk factor for developing *P. aeruginosa* ICU pneumonia. *Antimicrob Resist Infect Control* 2017;6:38.
55. Parchem NL, Bauer KA, Cook CH et al. Colistin combination therapy improves microbiologic cure in critically ill patients with multi-drug resistant Gram-negative pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(9):1433–1439.
56. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18(4):391–400.
57. Pobjega M, Chmielarczyk A, Pomorska-Wesołowska M et al. Charakterystyka klinicznych izolatów *Pseudomonas aeruginosa* pod kątem tworzenia biofilmu, lekooporności oraz występowania genów dla toksyn wydzielanych w systemie sekrecji typu 3. *Med Dośw Mikrobiol* 2018;70:57–65.
58. Poole K. *Pseudomonas aeruginosa* – resistance to the max. *Front Microbiol* 2011;2:65.
59. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45(6):568–585.
60. Recarbrio™ (imipenem, cilastatin and relebactam for injection): FDA for intravenous use initial U.S. Approval: 2019.
61. Records AR, Gross DC. Sensor kinases RetS and LadS regulate *Pseudomonas syringae* type VI secretion and virulence factors. *J Bacteriol* 2010;192(14):3584–3596.
62. Reina R, Estenssoro E, Sáenz G et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005;31(8):1058–1065.
63. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;34(3):304–377.
64. Rojek S, Duszyńska W. Problemy terapeutyczne w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez oporny na kolistynę szczep *Acinetobacter baumannii* – opis przypadku pacjenta leczonego w oddziale intensywnej terapii. *Forum Zakażeń* 2017;8(6):481–487.
65. Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El Kholy AA et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010–2015. Device-associated module. *Am J Infect Control* 2016;44(12):1495–1504.
66. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4(8):519–527.
67. Sakr Y, Jaszchinski U, Wittebole X et al. Sepsis in intensive care unit patients: worldwide data from the intensive care over nations audit. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(12):ofy313.
68. Sartelli M, Catena F, Ansaloni N et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg* 2014;9:37.
69. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2017;12:29.
70. Taccone FS, Cotton F, Roisin S, Vincent JL, Jacobs F. Optimal meropenem concentrations to treat multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septic shock. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(4):2129–2131.
71. Tascini C, Menichetti F, Gemignani G et al. Clinical and microbiological efficacy of colistin therapy in combination with rifampin and imipenem in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* diabetic foot infection with osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds* 2006;5(3):213–216.
72. Urbanowicz P, Gniadkowski M. „Ciężkozbrojny” *Pseudomonas aeruginosa*: mechanizmy lekooporności i ich tło genetyczne. *Kosmos* 2017;1(314):11–29.
73. Vabomere (meropenem/vaborbactam for injection). FDA (online) 2017; [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/209776lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209776lbl.pdf)
74. Vincent JL, Bilhari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274(8):639–644.
75. Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302(21):2323–2329.
76. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CHL et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344–353.
77. Wolska K, Kot B, Piechota M, Frankowska A. Oporność *Pseudomonas aeruginosa* na antybiotyki. *Post. Hig Med Dośw* 2013;67:1300–1311.
78. Yusuf E, Van Herendael B, Verbrugghe W et al. Emergence of antimicrobial resistance to *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: association with the duration of antibiotic exposure and mode of administration. *Ann Intensive Care* 2017;7(1):72.
79. Zhanel GG, Lawson Cd, Adam H et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination. *Drugs* 2013;73(2):159–177.
80. Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Intravenous fosfomicyn: an assessment of its potential for use in the treatment of systemic infections in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2018;2018:8912039.

## Streszczenie w języku polskim

### Wstęp

Zakażenia szpitalne HAIs (ang. Healthcare Associated Infections) są uważane za jeden z najpoważniejszych problemów współczesnej medycyny. Są one poważnym zagrożeniem dla zdrowia i życia pacjentów, powodują wydłużenie czasu hospitalizacji i znacząco podnoszą koszty leczenia. Oddziały Intensywnej Terapii w związku ze stosowaniem inwazyjnych technik diagnostycznych, leczniczych, hospitalizacją najciężej chorych obarczone są największym ryzykiem występowania zakażeń szpitalnych. Zgodnie z wynikami opublikowanego w 2020 roku międzynarodowego, jednodniowego, wielośrodkowego badania EPIC III (ang. European Prevalence of Infection in Intensive Care) zakażenia rozpoznano u 53,6% chorych leczonych w Oddziałach Intensywnej Terapii. Wśród pacjentów z zakażeniami, pochodzenie szpitalne rozpoznano u 34,5% chorych, podczas gdy DA-HAIs (ang. Device Associated-Healthcare Infection) nabyte w OIT u 21,6 % chorych.

Najczęstszą postacią kliniczną DA-HAIs w OIT jest zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (VAP - ang. Ventilator Associated Pneumonia), zwane także zapaleniem płuc związanym z intubacją (IAP - ang. Intubation Associated Pneumonia), podczas gdy rzadziej stwierdza się infekcje związane z cewnikowaniem pęcherza moczowego (UTI – ang. Urinary Tract Infection) i infekcje krwi związane z cewnikiem donaczyniowym (CLA-BSI – ang. Central Line Associated Bloodstream Infection).

Badania mikrobiologiczne stanowią podstawę rozpoznawania, leczenia i ograniczania tych infekcji. Rolą laboratorium mikrobiologicznego jest wykrywanie czynników etiologicznych, które wywołują infekcje, monitorowanie lekooporności patogenów, udział w dochodzeniu epidemiologicznym w ognisku zakażeń, badania przesiewowe pacjentów oraz personelu medycznego, opracowanie zasad doboru próbki oraz jej właściwego pobrania oraz transportu aby wyeliminować błędy przedlaboratoryjne i zapewnić wiarygodność uzyskanych wyników. Mapowanie całościowe szpitala i poszczególnych oddziałów szpitalnych oparte jest na analizach wyników badań mikrobiologicznych i stanowi podstawę kształtowania szpitalnej polityki antybiotykowej oraz wdrażania skutecznych programów kontroli zakażeń szpitalnych i rozprzestrzeniania się drobnoustrojów.

Zgodnie z wynikami badania EPIC III najczęstszymi patogenami zakażeń w OIT są bakterie Gram-ujemne (67,3%), podczas gdy bakterie Gram-dodatnie i grzyby stanowią odpowiednio 37% i 16,4%. Wyniki rejestru zakażeń szpitalnych z Oddziałów Intensywnej Terapii wg ECDC z 2016 roku (z udziałem Polski) wskazują, że najczęstszymi patogenami zapalenia płuc w Polsce były

szczepy: *A. baumannii* 35,7%, *Klebsiella spp.* 30,2% oraz *P. aeruginosa* 15,9%. Patogenami UTI były *Enterococcus spp.* 26,3%, *Klebsiella spp.* 26,3% i *A. baumannii* 15,8% a patogenami infekcji krwi w Polsce były: *P. aeruginosa* 27,8%, *Acinetobacter spp.* 22,2% oraz gronkowce koagulazoujemne CNS 22,2%.

Coraz częściej zakażenia szpitalne wywołują drobnoustroje wielolekooporne, które stwarzają ogromne problemy terapeutyczne. Należą do nich szczepy określane jako MDR (ang. *multi-drug resistant*), XDR (ang. *extensively-drug resistant*) lub PDR (ang. *pan-drug resistant*). Problemem „narastającej oporności” zajmuje się wiele organizacji i instytucji międzynarodowych, między innymi WHO, Komisja Europejska, Europejskie Towarzystwo Mikrobiologiczne (ESCMID), ECDC, EARS-Net a w Polsce Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (NPOA).

Występowanie wielolekoopornych szczepów bakteryjnych w OIT jest najczęściej przyczyną stosowania a czasem nadużywania antybiotyków o szerokim spektrum aktywności zarówno w leczeniu empirycznym jak i celowanym.

W latach 2009-2018 wg danych zawartych w raporcie ECDC średnie całkowite (łącznie w sektorze społecznym i szpitalnym) zużycie środków przeciwbakteryjnych ogólnoustrojowych po raz pierwszy wykazało statystycznie istotną tendencję spadkową w całej Unii Europejskiej, jednak rozpatrując tylko sektor szpitalny (bez podziału na rodzaj oddziału szpitalnego) zaobserwowano wzrost zużycia cefalosporyn, beta-laktamów (w tym karbapenemów) oraz innych antybiotyków.

Wykazano również związek między konsumpcją karbapenemów a odsetkiem oporności drobnoustrojów na tę grupę antybiotyków.

Strategia ukierunkowana na ograniczenie występowania i rozprzestrzeniania się wysoko opornych bakterii w szpitalach jest niezwykle ważna. W zaleceniu Rady Unii Europejskiej w sprawie rozważnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu ludzi podkreślono, że kontrola oporności na antybiotyki możliwa jest tylko przez łączne zastosowanie środków zapobiegania rozwojowi zakażeń oraz ich kontroli, jak również rozważne stosowanie antybiotyków.

## **Cel pracy**

Celem dysertacji było retrospektywne przeprowadzenie analizy mikrobiologicznej DA-HAIs nabytych w Oddziale Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu oraz próba odpowiedzi, między innymi, na poniższe pytania:

- .Jakie patogeny są dominujące w poszczególnych postaciach klinicznych zakażeń szpitalnych ?
- . Czy w OIT istnieje wysoka częstość występowania patogenów „alarmowych” ?
- .Jaki jest trend w częstości występowania zakażeń *Acinetobacter baumannii* MDR, *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+), *Pseudomonas aeruginosa* MDR, MRSA, *Enterococcus spp.* VRE ?

- .Czy w patogenezie zakażeń szpitalnych w ujęciu całościowym dominują szczepy bakterii Gram-ujemnych, Gram- dodatnich czy szczepy grzybów drożdżopodobnych ?
- .Jaka jest wrażliwość poszczególnych patogenów na karbapenemy, penicyliny, wankomycynę, cefalosporyny ?
- .Jakie są możliwości terapeutyczne w kontekście wrażliwości szczepów patogennych?
- .Jak zmieniało się zużycie antybiotyków w OIT na podstawie analizy dawek dobowych ?

## **Material i metody**

Badaniem objęto 3708 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT) Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie od 01.01.2011 do 31.12.2018. Analizie mikrobiologicznej poddano 846 szczepów bakteryjnych i grzybiczych. Baza danych została utworzona z wyników badań mikrobiologicznych Laboratorium Mikrobiologicznego USK oraz dokumentacji elektronicznej szpitala. W badaniu zastosowano także dane o zakażeniach szpitalnych oraz pacjentodniach gromadzonych podczas rejestracji zakażeń szpitalnych HAIs w postaci comiesięcznych raportów oddziałowych.

Diagnostyka mikrobiologiczna zakażeń przeprowadzana była w certyfikowanym laboratorium mikrobiologicznym z uwzględnieniem zaleceń metodologii diagnostyki i interpretacji EUCAST (ang. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Definicje zakażeń związanych z opieką zdrowotną stosowane w niniejszej dysertacji zostały opracowane przez zespół ekspertów powołanych przez Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób ECDC (ang. European Centre for Disease Prevention and Control).

Pierwsza publikacja (praca oryginalna) jest ośmioletnią analizą etiologii zakażeń szpitalnych oraz lekooporności drobnoustrojów na wybrane antybiotyki i ich zużycie w OIT Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Analizą objęto 3708 chorych (1464 kobiet i 2244 mężczyzn; średnia wieku  $60,8 \pm 18$  lat) hospitalizowanych w OIT Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, u których rozpoznano 742 zakażenia szpitalne (DA-HAIs) w okresie od 01.01.2011 do 31.12.2018. Analizie poddano występowanie drobnoustrojów izolowanych w poszczególnych postaciach klinicznych zakażeń szpitalnych (VAP, UTI, CLA-BSI) oraz ich lekooporność, w tym występowanie „alert patogenów”, szczepów bakterii Gram-ujemnych MDR. W pracy przedstawiono także ocenę zużycia wybranych antybiotyków (ciprofloksacyny, amikacyny i karbapenemów).

Druga publikacja (praca oryginalna) jest analizą zakażeń szpitalnych (DA-HAIs) w pod względem częstości występowania infekcji szczepem *A. baumannii* oraz zmieniającej się wrażliwości tego drobnoustroju w czasie 6 letniej obserwacji w Oddziale Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego

Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Analizie poddano 2549 chorych leczonych w 20 łóżkowym Oddziale Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie od 01.01.2011 do 31.12.2016 roku. W badaniu oceniano trend występowania zakażeń szczepem *A. baumannii* wśród ogólnej liczby patogenów, wśród patogenów Gram-ujemnych oraz wśród poszczególnych postaci klinicznych zakażeń szpitalnych (VAP, UTI, CLA-BSI). Oznaczono częstość zakażeń *A. baumannii* w stosunku do ogólnej liczby zakażeń w poszczególnych latach oraz w stosunku do 1000 pacjentodni. W pracy oceniono ponadto odsetek wrażliwości szczepów *A. baumannii* na kolistynę, amikacynę, gentamycynę, imipenem, meropenem, ciprofloksacynę, trimetoprim/sufametoksazol.

Trzecia praca (poglądowa) dotyczy charakterystyki szczepów *P. aeruginosa*, mechanizmów oporności, wybranych opcji terapeutycznych (również do leczenia zakażeń wielolekoopornymi szczepami *P.aeruginosa*), a także proponowanego dawkowania leków u pacjentów septycznych z uwzględnieniem aktualnych zaleceń oraz zasad farmakokinetyki i farmakodynamiki.

## Wyniki

W pierwszej pracy w ocenianym okresie u pacjentów z DA-HAIs, które stwierdzono u 742/3708 (20%) chorych leczonych w OIT wyhodowano 846 drobnoustrojów. Wśród wszystkich analizowanych patogenów DA-HAIs dominowały drobnoustroje Gram-ujemne, które stanowiły 71,6%, podczas gdy bakterie Gram-dodatnie i grzyby stanowiły odpowiednio 21,6% i 7%. Wśród wszystkich wyizolowanych patogenów *A.baumannii* MDR stanowił 263/846 (31,8%), *K. pneumoniae* ESBL(+) 96/846 (11,3%), *P. aeruginosa* MDR 35/846 ( 4,1%), MRSA 19/846 (2,2%), *Enterococcus faecium* HLAR VRE 11/846 (1,3%). Największą liczbę patogenów izolowano od pacjentów z VAP 458 (54,1%), w następnej kolejności z UTI 274 (32,4%) oraz CLA-BSI 114 (13,5%).

Wśród czynników etiologicznych VAP dominującą rolę odgrywał *A. baumannii* MDR (41,9%) i *K. pneumoniae* ESBL(+) (11,6%). W UTI izolowano najczęściej *A. baumannii* MDR (21,9%) oraz *Candida spp.*(13,1%). W zakażeniach CLA-BSI najczęściej identyfikowano MRCNS (29,8%) i *K. pneumoniae* ESBL(+) (13,2%).

W przeprowadzonej analizie mikrobiologicznej wśród 846 szczepów odpowiedzialnych za DA- HAIs stwierdzono 463 „alert patogeny” (54,7%), w tym *A. baumannii* MDR 263/463 (56,8%), *P. aeruginosa* MDR 35/463 (7,6 %), MRSA 19/463 ( 4,1%) i *Enterococcus spp.* VRE 17/463 (3,7%).

W badaniu stwierdzono znamiennego wzrost odsetka patogenów alarmowych z 34,6% w 2011 roku do 61% w 2018 roku (p=0.0008). W latach 2011 vs 2018 zaobserwowano znamiennego statystycznie

wzrost częstości zakażeń *A. baumannii* MDR 21/127 (16,54 %) vs 47/136 (34,56 %);  $p=0,0009$  i nieznamienny *Enterobacterales* ESBL+ /AMPC 15/44 (11,8 %) vs 21/83 (15,44 %);  $p=0,3921$ . Zakażenia MRSA w przedstawionej analizie stwierdzano najczęściej u pacjentów z VAP (6,3%/3,9%), podczas gdy *Enterococcus spp.* VRE hodowano częściej u chorych z UTI (5,8%).

W analizowanym okresie oporność na karbapenemy wynosiła dla szczepów *A. baumannii* (94,3%), *P. aeruginosa*. (74,9%). Nie stwierdzono oporności na karbapenemy wśród szczepów *K. pneumoniae* ESBL(+), dlatego karbapenemy stanowią podstawową opcję terapeutyczną w tego typu zakażeniach. W analizowanym okresie obserwowano wzrost oporności szczepu *A. baumannii* na wszystkie analizowane grupy antybiotyków (10-krotny wzrost oporności na meropenem, więcej niż 2-krotny wzrost oporności na ciprofloksacynę i więcej niż 3-krotny wzrost oporności na amikacynę, podczas gdy wśród szczepów *K. pneumoniae* zanotowano niewielki spadek oporności na amikacynę. Szczepy MDR stanowiły wśród *A. baumannii* i *P. aeruginosa* odpowiednio 72,6% i 9,7%. Oporność na metycylinę stwierdzono u 35,2% szczepów *S. aureus*. Oporność na wankomycynę stwierdzono wśród 30,9% szczepów *Enterococcus spp.*.

W obserwowanym okresie stwierdzono znaczący wzrost zużycia karbapenemów: 197,7 vs. 235,9 DDD/1000 pacjentodni ( $p=0,039$ ), 4-krotny spadek zużycia ciprofloksacyny 119,03 vs 27,71 DDD/1000 ( $p<0,0001$ ) i niewielki spadek zużycia amikacyny 33,5 vs. 30,7 /1000.

W pracy drugiej wśród 589 wyizolowanych szczepów odpowiedzialnych za 540 DA-HAIs (21,2%) u 2549 pacjentów OIT, zakażenia o etiologii *A. baumannii* stwierdzono u 183 (31%) chorych. Częstość występowania zakażeń o etiologii *A. baumannii* wynosiła 6,4/1000 pacjentodni. Zanotowano wzrost ogólnej liczby zakażeń szpitalnych wywołanych szczepem *A. baumannii* z 16,5% w 2011 do 41% w 2016 roku ( $p=0,0003$ ). Zakażenia szczepem *A. baumannii* dotyczyły najczęściej VAP (53,3%), w mniejszym stopniu UTI (32,2%) oraz CLA-BSI 85 (14,4%). *A. baumannii* wykazywał 10,7%, 12,3%, 11,5%, 2,4% wrażliwości odpowiednio na amikacynę, imipenem, meropenem, ciprofloksacynę i był wielolekooporny w 98,36%. W analizowanym materiale nie stwierdzono oporności szczepu *A. baumannii* na kolistynę, dlatego kolistyna stanowi podstawową opcję terapeutyczną w leczeniu zakażeń o etiologii *A. baumannii* MDR/XDR.

W trzeciej pracy przedstawiono między innymi nowe leki mające zastosowanie w zwalczaniu zakażeń *P. aeruginosa*. Do nowych leków, mających zastosowanie w leczeniu trudnych zakażeń wywołanych szczepami bakterii Gram-ujemnych, w tym *P. aeruginosa*, zalicza się m.in.: ceftolozan/tazobaktam, ceftazydym/awibaktam, meropenem/waborbaktam. Ceftolozan/tazobaktam to preparat skojarzony cefalosporyny VI generacji z inhibitorem  $\beta$ -laktamaz, wskazania rejestracyjne w/w leku to: powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia układu moczowego. Obiecującym antybiotykiem do leczenia

ciężkich zakażeń, aktywnym wobec Gram-ujemnych *Enterobacterales* oraz *P. aeruginosa* opornych na ceftazydym, jest połączenie ceftazydym/awibaktam. Awibaktam to pierwszy nie- $\beta$ -laktamowy inhibitor laktamaz. Rekomendacje WSES (ang. World Society of Emergency Surgery) z 2017 roku zalecają zastosowanie ceftazydymu z awibaktamem lub ceftolozanu z tazobaktamem w terapii skojarzonej z metronidazolem i wankomycyną lub linezolidem u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym z zakażeniem wewnątrzbrzusznym pochodzenia szpitalnego. Meropenem/waborbaktam posiada wskazania rejestracyjne do leczenia m. in. zakażeń UTI oraz VAP i zakażeń szczepami MDR, natomiast imipenem/relabaktam (nieдоступny w Polsce) do leczenia zakażeń wewnątrzbrzusznych IAI (ang. Intra Abdominal Infection) oraz UTI.

## Wnioski

- .W badanym materiale wykazano że najczęstszą grupą mikroorganizmów odpowiadających za zakażenia szpitalne nabyte w Oddziale Intensywnej Terapii (stwierdzone u 1/5 pacjentów OIT) były pałeczki Gram-ujemne (71,4%), wśród których dominowały szczepy *A. baumannii* MDR, *K. pneumoniae* ESBL(+), *P. aeruginosa* oraz *P. aeruginosa* MDR.
- .Stwierdzono duże zróżnicowanie wśród czynników mikrobiologicznych DA-HAIs. Najczęstszymi patogenami VAP były szczepy *A. baumannii* MDR i *K. pneumoniae* ESBL(+). W przypadku UTI najbardziej popularne były szczepy *A. baumannii* MDR i *Candida spp.*, podczas gdy za CLA-BSI odpowiadały najczęściej MRSCN i *K. pneumoniae* ESBL(+).
- .W analizowanym materiale stwierdzono prawie dwukrotny wzrost zakażeń „alert patogenami” w obserwowanym okresie. W roku 2011 odsetek tych szczepów wyniósł 34,6% a w 2018 roku 61,0%.
- .Analiza wrażliwości patogenów wykazała 10 krotny wzrost oporności szczepu *A. baumannii* na karbapenemy (meropenem) w obserwowanym okresie, 100% wrażliwość na kolistynę i utrzymującą się 100% wrażliwość szczepów *K. pneumoniae* ESBL(+) wobec karbapenemów.
- .Nowe antybiotyki takie jak ceftazydym/awibaktam, ceftolozan/ tazobaktam – stosowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym stanowią potencjalną opcję terapeutyczną w leczeniu zakażeń *P. aeruginosa* MDR w wybranych przypadkach.
- .Dowiedziano wzrost zużycia antybiotyków z grupy karbapenemów oraz niewielki spadek zużycia aminoglikozydów i czterokrotny fluorochinolonów, co wynika z dużego i narastającego odsetka szczepów bakterii Gram-ujemnych z mechanizmem oporności



ESBL(+) i MDR, narastającej oporności wobec fluorochinolonów w obserwowanym okresie i konieczności stosowania karbapenemów w leczeniu empirycznym.

.Wzmocnienie diagnostyki mikrobiologicznej oraz monitorowanie zużycia antybiotyków ułatwia prowadzenie prawidłowej polityki antybiotykowej oraz opracowanie procedur chroniących przed szerzeniem się przekazywanych przez drobnoustroje mechanizmów oporności i wpływających na redukcję zakażeń wywołanych przez patogeny alarmowe.

## Streszczenie w języku angielskim

### Introduction

Healthcare Associated Infections are considered to be one of the most serious problems in modern medicine. They are a serious threat to the health and lives of patients, prolong hospitalization time and significantly increase treatment costs. Intensive Care Units, due to the use of invasive diagnostic and treatment techniques, and hospitalization of the most seriously ill patients, carry the highest risk of nosocomial infections. According to the results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC III), an international one-day multi-center study published in 2020, infections were diagnosed in 53,6% of patients treated in intensive care units. Among patients with infections, hospital origin was diagnosed in 34,5% of patients, while DA-HAIs (Device Associated-Healthcare Infection) acquired in ICU by 21,6% of patients.

The most common clinical form of DA-HAIs in ICUs is Ventilator Associated Pneumonia, also known as Intubation Associated Pneumonia (IAP), while infections associated with urinary tract catheterization (Urinary Tract Infection - UTI) are less common, as well as Central Line Associated Bloodstream Infection (CLA-BSI).

Microbiological testing is the basis for recognizing, treating, and reducing these infections. The role of the microbiological laboratory is to detect the etiological factors that cause infections, monitor drug resistance of pathogens, participate in epidemiological investigations in the outbreak of infections, screen patients and medical staff, develop the principles of sample selection as well as its proper collection and transport to eliminate pre-laboratory errors and ensure the reliability of the obtained results. The overall mapping of the hospital and individual hospital wards is based on the analysis of the results of microbiological tests, and forms the basis for shaping the hospital's antibiotic policy and implementing effective programs to control hospital infections and the spread of microorganisms.

According to the results of the EPIC III study, the most common pathogens of infections in the ICU are Gram-negative bacteria (67,3%), while Gram-positive bacteria and fungi account for 37% and 16,4% respectively. The results of the registry of nosocomial infections from Intensive Care Units according to ECDC in 2016 (with the participation of Poland) indicate that the following strains were the most common pathogens of pneumonia in Poland: *A. baumannii* 35,7%, *Klebsiella spp.* 30,2% and *P. aeruginosa* 15,9%. The UTI pathogens were *Enterococcus spp.* 26,3%, *Klebsiella spp.* 26,3% and *A. baumannii* 15,8%, and the pathogens of blood infection in Poland were: *P. aeruginosa* 27,8%, *Acinetobacter spp.* 22,2% and coagulase negative staphylococci CNS 22,2%.

Increasingly, nosocomial infections are caused by multidrug-resistant microorganisms that pose huge therapeutic problems, such as strains referred to as MDR (*multi-drug resistant*), XDR (*extensively-drug resistant*) or PDR (*pan-drug resistant*). The problem of "growing resistance" is dealt with by many international organizations and institutions, including WHO, the European Commission, the European Microbiological Society (ESCMID), ECDC, EARS-Net and in Poland the National Antibiotic Protection Program (NPOA).

The occurrence of multi-drug-resistant bacterial strains in ICU is the most common reason for the use and sometimes misuse of antibiotics with a broad spectrum of activity, both in empirical and targeted therapy.

In 2009-2018, according to the data contained in the ECDC report, the average total (including both the social and hospital sectors) the consumption of systemic antimicrobials for the first time showed a statistically significant downward trend across the European Union, however, considering only the hospital sector (without a breakdown by type) an increase in the consumption of cephalosporins, beta-lactams (including carbapenems) and other antibiotics was observed.

A correlation has also been demonstrated between the consumption of carbapenems and the percentage of microbial resistance to this group of antibiotics.

A strategy to reduce the occurrence and spread of highly resistant bacteria in hospitals is extremely important. The recommendation of the Council of the European Union on the prudent use of antimicrobials in human medicine emphasizes that antibiotic resistance can only be controlled by the combined use of infection prevention and control measures, and by prudent use of antibiotics.

### **The aim of the study**

The aim of the dissertation was retrospective conduct of microbiological analysis of DA-HAIs which caused infections in the Intensive Care Unit of the University Teaching Hospital in Wrocław and to try to answer the following questions:

1. Which pathogens are dominant in particular forms of clinical nosocomial infections?
2. Is there a high incidence of alert pathogens in ICU?
3. What is the trend in the incidence of infections caused by *Acinetobacter baumannii* MDR, *Klebsiella pneumoniae* ESBL (+), *Pseudomonas aeruginosa* MDR, MRSA, *Enterococcus spp.* VRE?
4. Are strains of Gram-negative and Gram-positive bacteria or strains of yeast-like fungi dominant in the pathogenesis of nosocomial infections as a whole?
5. What is the sensitivity of individual pathogens to carbapenems, penicillins, vancomycin, cephalosporins?

6. What are the therapeutic options in terms of susceptibility of pathogenic strains?
7. How has the use of antibiotics in ICU changed based on the analysis of daily doses?

## **Material and methods**

The study included 3708 patients hospitalized at the Intensive Care Unit (ICU) of the University Teaching Hospital in Wrocław from 01/01/2011 to 31/12/2018. 846 bacterial and fungal strains were subjected to microbiological analysis. The database was created from the results of microbiological tests of the USK Microbiological Laboratory and the hospital's electronic documentation. The study also used data on nosocomial infections and patient days collected during the registration of nosocomial HAIs in the form of monthly wards' reports.

The microbiological diagnosis of infections was carried out in a certified microbiological laboratory, taking into account the recommendations of the EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) diagnostic methodology and interpretation. The definitions of healthcare-associated infections used in this dissertation have been developed by a panel of experts appointed by the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC).

The first publication (original work) is eight-year analysis of the etiology of nosocomial infections and drug resistance of microbes to selected antibiotics and their use in the ICU of the University Teaching Hospital in Wrocław. The analysis included 3708 patients (1464 women and 2244 men; at average age of  $60,8 \pm 18$  years) hospitalized in the ICU of the University Teaching Hospital in Wrocław, diagnosed with 742 nosocomial infections (DA-HAIs) in the period from 01/01/2011 to 31/12/2018. The analysis covered the presence of microorganisms isolated in particular forms of clinical nosocomial infections (VAP, UTI, CLA-BSI) and their drug resistance, including the presence of "pathogen alert" and strains of Gram-negative MDR bacteria. The paper also presents an assessment of the consumption of selected antibiotics (ciprofloxacin, amikacin and carbapenems).

The second publication (original work) is an analysis of nosocomial infections (DA-HAIs) in terms of the incidence of *A. baumannii* infection and the changing sensitivity of this microorganism during a 6 – year observation at the Intensive Care Unit of the University Teaching Hospital in Wrocław. 2549 patients treated in the 20-bed Intensive Care Unit of the University Teaching Hospital in Wrocław in the period from 01/01/2011 to 31/12/2016 were analyzed. The study assessed the trend of *A. baumannii* infection among the total number of pathogens, among Gram- negative pathogens and among individual clinical forms of nosocomial infections (VAP, UTI, CLA-BSI). The frequency of *A. baumannii* infections was determined in relation to the total number of infections in particular years and in relation to 1000 patient-days. The study also

assessed the percentage of *A. baumannii* strains' sensitivity to colistin, amikacin, gentamicin, imipenem, meropenem, ciprofloxacin, trimethoprim / sulfamethoxazole.

The third work (review) concerns the characteristics of *P. aeruginosa* strains, resistance mechanisms, selected therapeutic options (also for the treatment of infections with multidrug-resistant *P. aeruginosa* strains), as well as the proposed dosing of drugs to septic patients, taking into account the current recommendations and the principles of pharmacokinetics and pharmacodynamics.

## Results

In the first study in the analyzed period, 846 microorganisms were cultured in patients with DA-HAIs found in 742 of total 3708 (20%) patients treated in the ICU. Among all analyzed DA-HAIs pathogens, Gram-negative microorganisms dominated, constituting 71,6%, while Gram-positive bacteria and fungi constituted 21,6% and 7%, respectively. Among all isolated pathogens *A. baumannii*, MDR was 263/846 (31,8%), *K. pneumoniae* ESBL (+) 96/846 (11,3%), *P. aeruginosa* MDR 35/846 (4,1%), MRSA 19/846 (2,2%), *Enterococcus faecium* HLAR VRE 11/846 (1,3%). The greatest number of pathogens was isolated from patients with VAP 458 (54,1%), followed by UTI 274 (32,4%) and CLA-BSI 114 (13,5%).

Among the etiological factors of VAP, *A. baumannii* MDR (41,9%) and *K. pneumoniae* ESBL (+) (11,6%) played a dominant role. The most common isolates in UTI were *A. baumannii* MDR (21,9%) and *Candida spp.* (13,1%). In CLA-BSI infections, MRCNS (29,8%) and *K. pneumoniae* ESBL (+) (13,2%) were most frequently identified.

In the microbiological analysis, among 846 strains responsible for DA-HAIs, 463 "pathogens alert" (54,7%) were found, including *A. baumannii* MDR 263/463 (56,8%), *P. aeruginosa* MDR 35/463 (7,6%), MRSA 19/463 (4,1%) and *Enterococcus spp.* VRE 17/463 (3,7%).

The study found a significant increase in the percentage of alert pathogens from 34,6% in 2011 to 61% in 2018 ( $p = 0.0008$ ). In 2011 vs 2018, a statistically significant increase in the frequency of *A. baumannii* MDR infections was observed 21/127 (16,54%) vs 47/136 (34,56%);  $p = 0.0009$  and non-significant *Enterobacterales* ESBL + / AMPC 15/44 (11,8%) vs 21/83 (15,44%);  $p = 0.3921$ . In the presented analysis, MRSA infections were most often found in patients with VAP (6,3% / 3,9%), while *Enterococcus spp.* VRE was cultured more often in patients with UTI (5,8%).

In the analyzed period, resistance to carbapenems was in *A. baumannii* (94,3%), *P. aeruginosa* strains. (74,9%). No resistance to carbapenems was found among the *K. pneumoniae* ESBL (+) strains, therefore carbapenems are the primary therapeutic option in this type of infection. In the analyzed period, an increase in the resistance of *A. baumannii* strain to all analyzed groups of

antibiotics was observed (10-fold increase in resistance to meropenem, more than 2-fold increase in resistance to ciprofloxacin and more than 3-fold increase in resistance to amikacin, while among the strains of *K. pneumoniae* there was a small decrease in amikacin resistance MDR strains accounted for 72,6% and 9,7% of *A. baumannii* and *P. aeruginosa*, respectively. Methicillin resistance was found in 35,2% of *S. aureus* strains. Resistance to vancomycin was found in 30,9% strains of *Enterococcus spp.*

In the observed period, a significant increase in the use of carbapenems was found: 197.7 vs. 235.9 DDD / 1000 patient-days ( $p = 0.039$ ), a 4-fold decrease in ciprofloxacin use 119.03 vs 27.71 DDD / 1000 ( $p < 0.0001$ ) and a slight decrease in amikacin use 33.5 vs. 30.7 / 1000.

In the second study, among 589 isolated strains responsible for 540 DA-HAIs (21,2%) in 2549 ICU patients, infections of *A. baumannii* etiology were found in 183 (31%) patients. The incidence of *A. baumannii* infections was 6.4 / 1000 patient-days. There was an increase in the total number of nosocomial infections caused by *A. baumannii* strain from 16,5% in 2011 to 41% in 2016 ( $p = 0.0003$ ). The infections with *A. baumannii* strain were most often related to VAP (53,3%), to a less extent UTI (32,2%) and CLA-BSI 85 (14,4%). *A. baumannii* was 10,7%, 12,3%, 11,5%, 2,4% sensitive to amikacin, imipenem, meropenem, and ciprofloxacin, respectively, and was 98,36% multi-drug resistant. No resistance of the *A. baumannii* strain to colistin was found in the analyzed material, therefore colistin is the main therapeutic option in the treatment of infections of *A. baumannii* MDR / XDR.

The third paper presents, inter alia, new drugs for the treatment of *P. aeruginosa* infections. New drugs for the treatment of difficult infections caused by strains of Gram-negative bacteria, including *P. aeruginosa*, include: ceftolozane / tazobactam, ceftazidime / avibactam, meropenem / vaborbactam. Ceftolozan / tazobactam is a combination preparation of the 6th generation cephalosporin with a  $\beta$ -lactamase inhibitor, the registration's indications for the above-mentioned drug are: complicated intra-abdominal infections, acute pyelonephritis and complicated urinary tract infections. A promising antibiotic for the treatment of severe infections, active against Gram-negative *Enterobacteriales* and ceftazidime-resistant *P. aeruginosa* is the combination of ceftazidime / avibactam. Avibactam is the first non- $\beta$ -lactam lactamase inhibitor. The World Society of Emergency Surgery (WSES) recommendations from 2017 recommend the use of ceftazidime with avibactam or ceftolozane with tazobactam in a combination therapy with metronidazole and vancomycin or linezolid in clinically serious patients with nosocomial intraabdominal infection. Meropenem / vaborbactam has the registration's indications for the treatment of, among others, UTI and VAP infections and infections with MDR strains, while imipenem / relabactam (not available in Poland) for the treatment of IAI (Intra Abdominal Infection) and UTI infections.

## Conclusions

1. The study showed that the most common group of microorganisms responsible for nosocomial infections acquired in the Intensive Care Unit, found at 1/5 of the ICU patients, were Gram-negative bacilli (71,4%), among which *A. baumannii* MDR, *K. pneumoniae* ESBL (+), *P. aeruginosa* and *P. aeruginosa* MDR.
2. A large variation was found among the DA-HAIs microbiological factors. The most common VAP pathogens were *A. baumannii* MDR and *K. pneumoniae* ESBL (+) strains. In the case of UTI, the most popular strains were *A. baumannii* MDR and *Candida spp.*, While MRSCN and *K. pneumoniae* ESBL (+) were most often responsible for CLA-BSI.
3. In the analyzed material, an almost two-fold increase in infections with "pathogen alert" in the observed period was found. In 2011, the percentage of these strains was 34,6% and in 2018 61,0%.
4. Analysis of pathogen susceptibility showed a 10-fold increase in resistance of *A. baumannii* to carbapenems (meropenem) in the observed period, 100% susceptibility to colistin and a persistent in 100% susceptibility of *K. pneumoniae* ESBL (+) strains to carbapenems.
5. New antibiotics such as ceftazidime / avibactam, ceftolozane / tazobactam - used in monotherapy or in combination therapy may constitute a potential therapeutic option in the treatment of *P. aeruginosa* MDR infections in selected cases.
6. The increase in the use of carbapenem antibiotics and a slight decrease in the consumption of aminoglycosides and a fourfold decrease in the use of fluoroquinolones was demonstrated, which results from the high and increasing percentage of Gram-negative bacteria strains with ESBL (+) and MDR resistance mechanisms, increasing resistance to fluoroquinolones in the observed period and the need to use carbapenems in the empirical treatment.
7. Strengthening microbiological diagnostics and monitoring the use of antibiotics facilitates the implementation of a proper antibiotic policy, and the development of procedures preventing the spread of resistance mechanisms transmitted by microorganisms and contributing to the reduction of infections caused by alert pathogens.

KOMISJA BIOETYCZNA  
przy  
Uniwersytecie Medycznym  
we Wrocławiu  
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCLAW

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB – 579/2016

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 78/XV R/2014 z dnia 26 listopada 2014 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 28 z 1997 r. poz. 152 z późniejszymi zmianami) w składzie:

prof. dr hab. Maciej Bałaj (chirurgia, pediatria)  
prof. dr hab. Karol Bal (filozofia)  
dr hab. Jacek Daroszewski (endokrynologia, diabetologia)  
prof. dr hab. Krzysztof Grabowski (chirurgia)  
dr Henryk Kaczkowski (chirurgia szczękowa, chirurgia stomatologiczna)  
mgr Irena Knabel-Krzyszowska (farmacja)  
prof. dr hab. Jerzy Liebhart (choroby wewnętrzne, alergologia)  
ks. dr hab. Piotr Mrzygłód (duchowny)  
mgr Luiza Müller (prawo)  
prof. dr hab. Krystyna Orzechowska-Juzwenko (farmakologia kliniczna, choroby wewnętrzne)  
prof. dr hab. Zbigniew Rudkowski (pediatria)  
dr hab. Sławomir Sidorowicz (psychiatria)  
Danuta Tarkowska (położnictwo)  
dr hab. Andrzej Wojnar (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel Dolnośląskiej Izby Lekarskiej)

pod przewodnictwem  
prof. dr hab. Jana Kornafela ( ginekologia i położnictwo, onkologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej, po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.

„Charakterystyka czynników etiologicznych i potencjalnych możliwości terapeutycznych w OIT na podstawie analizy wyników badań mikrobiologicznych od pacjentów z zakażeniami szpitalnymi”

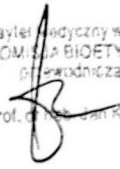


zgłoszonym przez **dr hab. Wiesławę Duszyńską** zatrudnioną w Katedrze i I Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła wyrazić zgodę na przeprowadzenie badania w Katedrze i I Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii UM **pod warunkiem zachowania anonimowości uzyskanych danych.**

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu

Opinia powyższa dotyczy: projektów badawczych realizowanych poza działalnością statutową

Wrocław, dnia 24 listopada 2016 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KOMISJA BIOETYCZNA  
Przewodniczący  
  
prof. dr hab. Jan Komarfel

BW

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA ANESTEZJOLOGII  
I INTENSYWNEJ TERAPII  
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
tel. 71 733 23 10, faks: 71 733 23 09

Wrocław, 04.12.2020

dr hab. n. med. Wiesława Duszyńska

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Agnieszka Litwin, Olga Fedorowicz, Wiesława Duszyńska, Characteristics of microbial factors of healthcare-associated infections including multidrug-resistant pathogens and antibiotic consumption at the University Intensive Care Unit in Poland in the years 2011-2018, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, Vol.17 no.19, art.6943 [14 s.]

mój udział polegał na: współdziałaniu w kierowaniu projektem, recenzji manuskryptu i ostatecznej akceptacji oraz pozyskaniu funduszy na opłatę za publikację w trybie „open access”.

Swój udział w powstaniu pracy oceniam na 5%.

Dr hab. n. med. Wiesława Duszyńska  
Specjalista anestezjologii  
i intensywnej terapii  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
tel. 71 733 23 02 2472607  
*W. Duszyńska*

Wrocław, 04.12.2020

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA I ZAKŁAD FARMAKOLOGII KLINICZNEJ  
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław  
tel. 71 784 06 01, faks: 71 784 06 02  
(2)

mgr farm. Olga Fedorowicz

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Agnieszka Litwin, Olga Fedorowicz, Wiesława Duszyńska, Characteristics of microbial factors of healthcare-associated infections including multidrug-resistant pathogens and antibiotic consumption at the University Intensive Care Unit in Poland in the years 2011-2018, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, Vol.17 no.19, art.6943 [14 s.]

mój udział polegał na: opracowaniu i przedstawieniu w formie tabeli materiału dotyczącego zużycia antybiotyków oraz pozyskaniu części środków na opłatę za publikację .

Swoj udział w opublikowaniu pracy oceniam na 5%.

*Fedorowicz*

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA ANESTEZJOLOGII  
I INTENSYWNEJ TERAPII  
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
tel. 71 733 23 10, faks: 71 733 23 09

Wrocław, 04.12.2020

dr hab. n. med. Wiesława Duszyńska

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Wiesława Duszyńska, Agnieszka Litwin, Stanisław Rojek, Aleksander Szczęsny, Alfonso Ciasullo, Waldemar Goździk, Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wrocław, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study, *Infection and Drug Resistance*, 2018, Vol.11, s.629-635  
mój udział polegał na: kierowaniu projektem, opracowaniu metodologii badania, krytycznej recenzji manuskryptu i ostatecznej jego akceptacji .  
Swoj udział w opublikowaniu pracy oceniam na 20%.

Dr hab. n. med. Wiesława Duszyńska  
Specjalista anestezjologii  
i intensywnej terapii  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
tel. 71 733 23 02, faks: 71 733 23 09  
2472607

Wrocław, 04.12.2020

dr hab. n. med. prof. nadzw. Waldemar Goździk

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Wiesława Duszyńska, Agnieszka Litwin, Stanisław Rojek, Aleksander Szcześniey, Alfonso Ciasullo, Waldemar Goździk, Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wrocław, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study, *Infection and Drug Resistance*, 2018, Vol.11, s.629-635  
mój udział polegał na: krytycznej recenzji oraz ostatecznej akceptacji manuskryptu.  
Swoj udział w opublikowaniu pracy oceniam na 2%.

Lekarz Kierujący - KIEROWNIK KLINIKI  
KLINIKA ANESTEZJOLOGII  
I INTENSYWNEJ TERAPII  
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego  
im. Jana Michała Radeckiego

dr hab. n. med. Waldemar Goździk, prof. nadz.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA ANESTEZJOLOGII  
I INTENSYWNEJ TERAPII  
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
ul. Gonowicka 213, 50-558 Wrocław  
tel. 71 733 23 10, faks: 71 733 23 09

Wrocław, 04.12.2020

lek.med.Stanisław Rojek

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Wiesława Duszyńska, Agnieszka Litwin, Stanisław Rojek, Aleksander Szczęsny, Alfonso Ciasullo, Waldemar Goździk, Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wrocław, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study, *Infection and Drug Resistance*, 2018, Vol.11, s.629-635  
mój udział polegał na: współudziale w zbieraniu danych klinicznych oraz literatury.  
Swoje udział w opublikowaniu pracy oceniam na 3%.

Stanisław Rojek

Wrocław, 04.12.2020

lek.med. Aleksander Szczęsny

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
USK we Wrocławiu

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Wiesława Duszyńska, Agnieszka Litwin, Stanisław Rojek, Aleksander Szczęsny, Alfonso Ciasullo, Waldemar Goździk, Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wrocław, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study, Infection and Drug Resistance, 2018, Vol.11, s.629-635  
mój udział polegał na: współudziale w zbieraniu danych klinicznych do badania oraz piśmiennictwa. Swój udział w opublikowaniu pracy oceniam na 3%.

Szczęsny / Aleksander

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA ANESTEZJOLOGII  
I INTENSYWNEJ TERAPII  
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
tel. 71 733 23 10, faks: 71 733 23 09

Wrocław, 04.12.2020

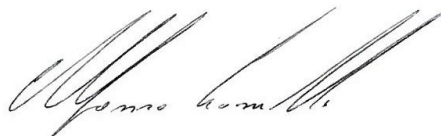
lek. med. Alfonso Ciasullo

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
USK we Wrocławiu

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Wiesława Duszyńska, Agnieszka Litwin, Stanisław Rojek, Aleksander Szczęsny, Alfonso Ciasullo, Waldemar Goździk, Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wrocław, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study, *Infection and Drug Resistance*, 2018, Vol.11, s.629-635  
mój udział polegał na: współudziale w zbieraniu piśmiennictwa oraz części danych klinicznych do badania. Swój udział w powstaniu pracy oceniam na 2%.





Wrocław, 04.12.2020

dr hab. n. med. Wiesława Duszyńska

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Agnieszka Litwin, Stanisław Rojek, Wiesława Duszyńska, Zakażenia o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów Oddziałów Intensywnej Terapii – charakterystyka mikrobiologiczna i możliwości terapeutyczne (*Pseudomonas aeruginosa* infections in ICU patients - microbiological and therapeutic aspects), Forum Zakażeń, 2019, T.10 nr 6, s.395-403

mój udział polegał na: współudziale w opracowaniu części manuskryptu poświęconego leczeniu zakażeń o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*, krytycznej recenzji i ostatecznej akceptacji manuskryptu. Swoją udział w pisaniu pracy oceniam na 5%.

Dr hab. n. med. Wiesława Duszyńska  
Specjalista anestezjologii  
i intensywnej terapii  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
tel. 71 733 23 10, faks: 71 733 23 09

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA ANESTEZJOLOGII  
I INTENSYWNEJ TERAPII  
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
ul. Borowicka 213, 50-556 Wrocław  
tel. 71 733 23 10; faks: 71 733 23 09

Wrocław, 04.12.2020

lek. med. Stanisław Rojek

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Agnieszka Litwin, Stanisław Rojek, Wiesława Duszyńska, Zakażenia o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów Oddziałów Intensywnej Terapii – charakterystyka mikrobiologiczna i możliwości terapeutyczne (*Pseudomonas aeruginosa* infections in ICU patients - microbiological and therapeutic aspects), Forum Zakażeń, 2019, T.10 nr 6, s.395-403  
mój udział polegał na: współudziale w pisaniu części manuskryptu dotyczącego leczenia zakażeń i doborze piśmiennictwa .Swój udział w opublikowaniu pracy oceniam na 5%.

Stanisław Rojek