

# Pulmonary superinfection with multidrug-resistant germs in a patient with immunocompromised status

Suprainfecție pulmonară cu germeni multirezistenți la pacient cu statut imunocompromis

Cristina Anca Tudor<sup>1</sup>, Raluca Petre<sup>1</sup>, Christina Chatzifilippidou<sup>3</sup>, Adrina Elena Nica<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinica ATI, Spitalul Universitar de Urgență, București, România

<sup>2</sup>UMF „Carol Davila”, București, România

<sup>3</sup>Health Unit of Toumpa first degree national health network (PEDY), 4th Health Regional Authority of Macedonia and Thrace, Greece

## ABSTRACT

Infection with multidrug-resistant germs occurs in certain population at risk, usually in patients admitted in intensive care and is characterized by a high mortality. This paper presents the case of a patient with immunocompromised status with associate a community lung infection with multiresistant gram-negative bacteria pneumonia. Fast bacteriological identification of the germs involved in lung infection allowed modification of antibiotic approach and a favorable outcome.

**Keywords:** gram-negative multidrug-resistant germs, Treponema pallidum, lung pathology

## REZUMAT

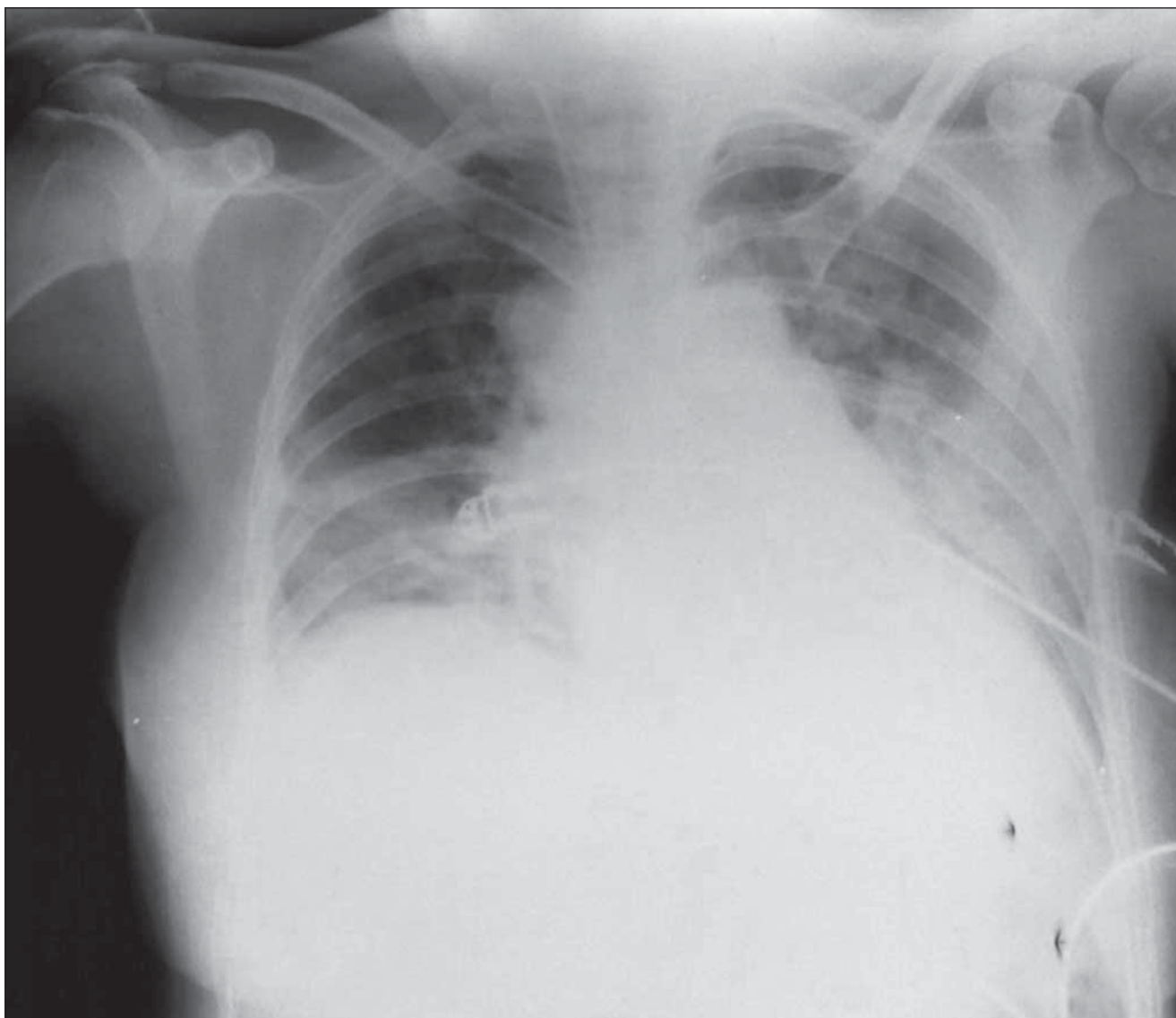
Infecția cu germeni multirezistenți apare la o anumită populație la risc, de obicei la pacientul din terapie intensivă, și este caracterizată printr-o mortalitate ridicată. În acest articol este prezentat cazul unei paciente cu statut imunocompromis ce asociază unei infecții pulmonare comunitare suprainfecție cu germeni gram negativi multirezistenți. Identificarea bacteriologică rapidă a germenilor implicați în patologia pulmonară a permis modificarea antibioterapiei, ceea ce a determinat o evoluție favorabilă.

**Cuvinte cheie:** germeni gram negativi multirezistenți, Treponema pallidum, patologie pulmonară

## PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta în vârstă de 39 ani, consumatoare de heroină, VHC pozitivă, cu istoric de infecție cu *Treponema pallidum* în urmă cu 14 ani (markeri de laborator: TPHA reactiv, RPR non-reactiv) se prezintă la camera de gardă cu dureri abdominale debutate de aproximativ 48 de ore, ridicând suspiciunea de abdomen acut chirurgical. Testele clinice și paraclinice efectuate la admisia în

spital indică necesitatea intervenției chirurgicale de urgență; intraoperator, se decelează peritonită generalizată veche determinată de un ulcer bulbar perforat. Se practică sutura ulcerului, lavajul și drenajul cavității abdominale. Se admite în terapie intensivă postoperator sedată și curățată rezidual. Se instituie tratament antibiotic cu spectru larg, țintit pe patologia abdominală (metronidazol și ertapenem).



**FIGURA 1.** Aspect radiologic la internare – radiografie toracică

Pacienta este extubată la 24 ore postoperator, dar prezintă un episod de insuficiență respiratorie hipoxemică fiind reintubată și sedată continuu. Radiografia toraco-pulmonară de la admisia în terapie intensivă prezintă opacități nodulare confluențe bilateral și asimetric, predominant pe stânga, cu aspect de bronhopneumonie (Fig. 1).

Screening-ul bacteriologic de la internare, din aspirat bronhoscopic, arată frotiu cu celule epiteliale și macrofage rare, leucocite relativ frecvente, rețea de fibrină, rari coci în diplo- și tetrade extraleucocitari gram pozitivi, foarte rari bacili gram negativi. Cultura recoltată din aspiratul bronhoscopic prezintă floră saprofită

orofaringiană. Anticorpii anti HBC IgG/IgM sunt negativi. Urocultura recoltată la internare este, de asemenea, negativă.

Computerul tomograf toracic efectuat în prima zi postoperator arată: condensare alveolară cu bronhogramă aerică ce interesează complet lobii inferiori, cu tracționarea marilor scizuri și hiperinflație compensatorie a parenchimului pulmonar restant. La nivelul lobilor superiori se remarcă plaje de densificare interstițială în „geam mat” proiectate în segmentele apical și dorsal LSD, respectiv apico-dorsal LSS, având contur în „hartă geografică” (arii de densificare cu aceleași caracteristici ce tind să ocupe și



FIGURA 2. Aspect imagistic – computer tomograf – în prima zi de la internare.

segmentele ventrale ale lobilor superiori și segmentul lateral al lobului mediu), fără prezența de revărsat lichidian pleuro-pericardic (Fig. 2).

Prezintă de la internare leucocitoză, în creștere în primele 2 zile de la internare, cu teste inflamatorii (fibrinogen) de asemenea în creștere. Pacienta a fost stabilă hemodinamic pe tot parcursul internării în terapie intensivă, cu diureza prezentă, fără afectare renală.

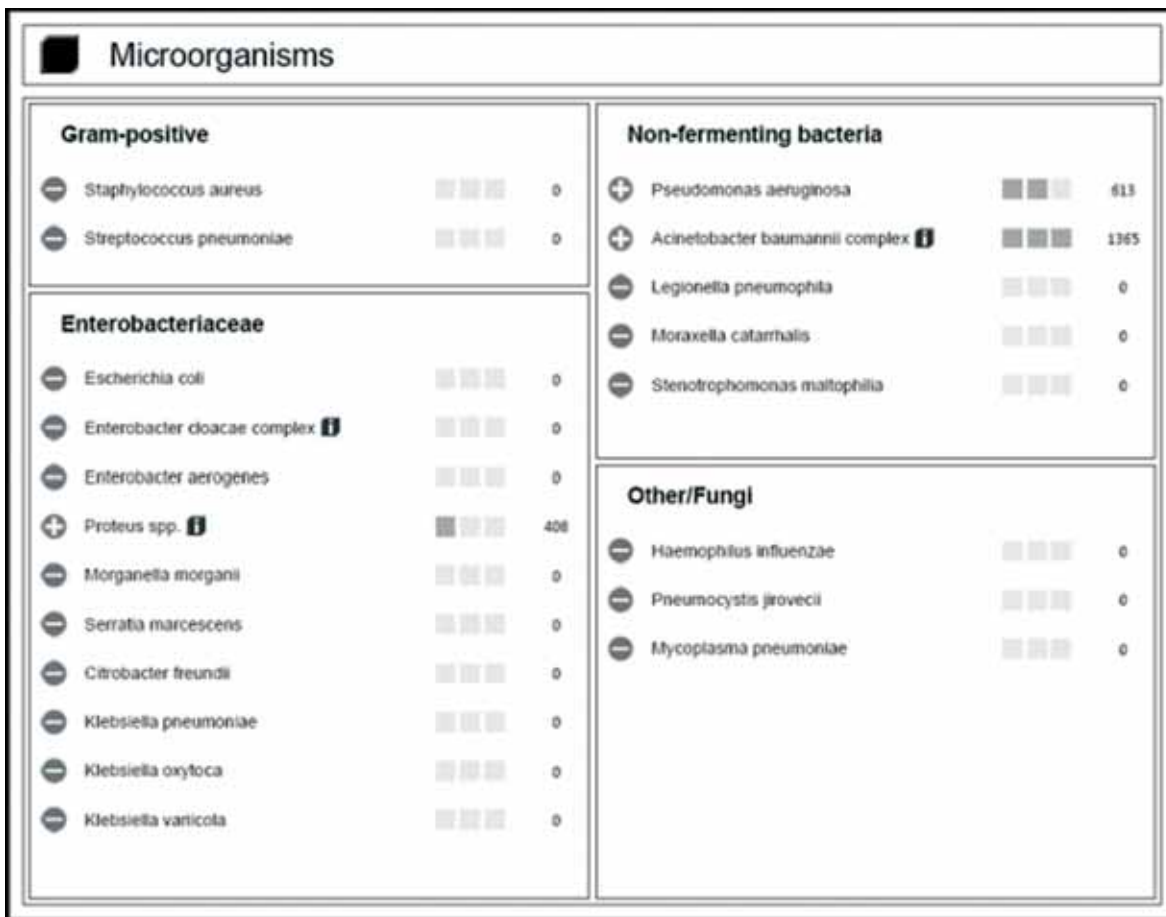
La 48 de ore postoperator începe să prezinte febră care se menține în platou. În ziua 4 de la admisia în ATI, prezentând febră, leucocitoză, teste inflamatorii (presepsină, procalcitonină și fibrinogen) în creștere, menținându-se insuficiența respiratorie hipoxemică cu necesar de ventilație mecanică și excluzând un trigger abdominal, se repetă screening-ul bacteriologic. Identificarea bacteriană rapidă, ca și examinarea efectuată în laboratorul de microbiologie al spitalului, au arătat prezența în secreția traheală de germeni gram negativi multirezistenți la antibiotice uzuale, indicând necesitatea modificării tratamentului antibiotic (Fig. 3 și 4).

De asemenea, urocultura repetată arată prezența de *Acinetobacter* spp între 50.000-100.000 UFC/ml, cu următorul profil: rezistență la amikacin, ceftazidim, ciprofloxacina, co-trimoxazol, gentamicină, imipenem, meropenem, pip-tazo și sensibil la doxiciclină, colistin (e test cmi= 0,5 mcg/ml=sensibil).

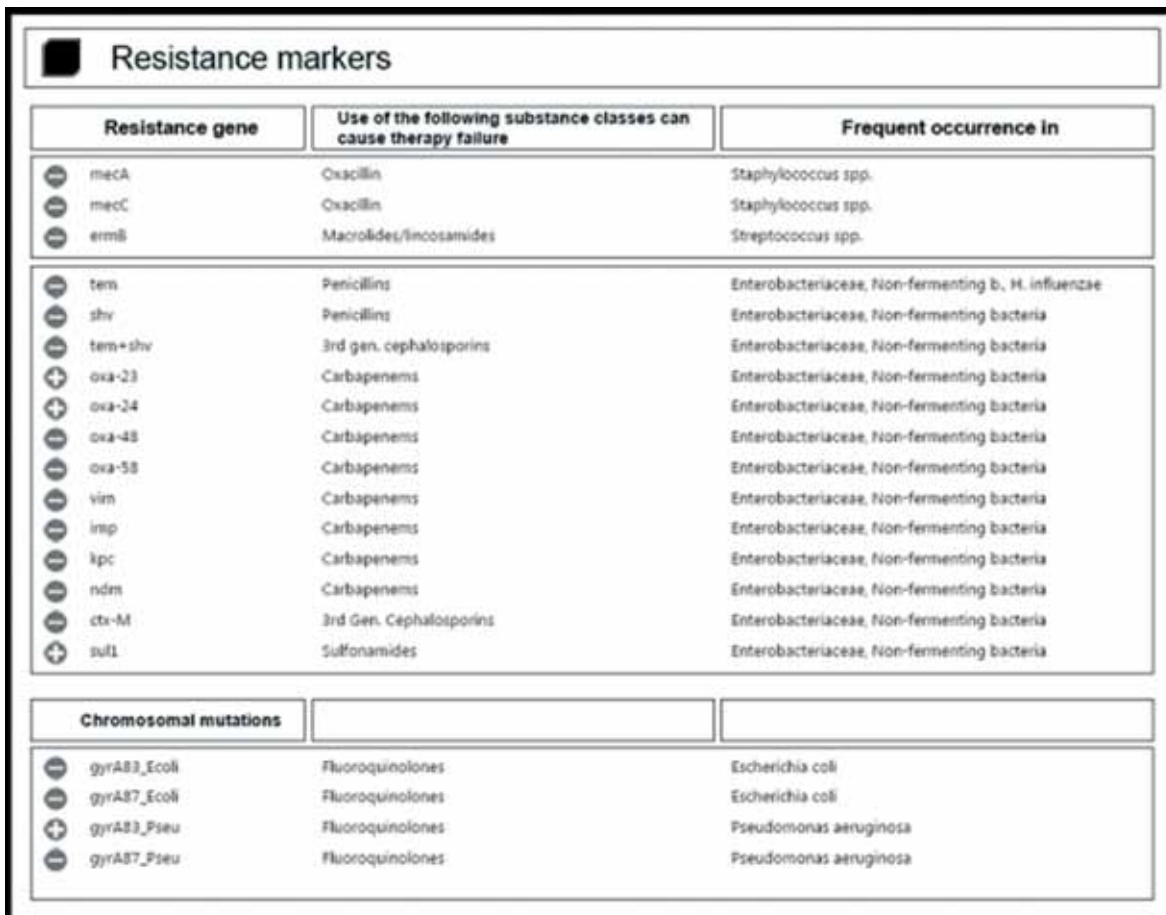
Având în vedere suprainfectarea pulmonară cu gemeni gram negativi multirezistenți, s-a introdus tratament antibiotic intraveos maximal cu carbapenemi (meropenem) asociat cu colistin în nebulizări și antifungic (caspofungin). Adăugarea tratamentului antifungic s-a bazat pe aspectul bronhoscopic de infecție fungică pulmonară și a fost tratată ca o candidemie diseminată.

Evoluția pacientei este favorabilă, în ziua 6 postoperator este oprită sedarea, parametrii ventilatori fiind în ameliorare. Ulterior este extubată și rămâne în respirație spontană cu schimburi gazoase bune, afebrilă, cu parametrii inflamatori în scădere.

Computerul tomograf efectuat în ziua 10 postoperator arată remiterea condensării alveolare



A



B



Overview <span style="float: right;">All analytes are valid.</span>			
	Gram-positive	Gram-negative	Other/Fungi
Pathogen		Acinetobacter baumannii complex Pseudomonas aeruginosa Proteus spp.	
Use of the following substance classes can cause therapy failure			
Possible resistance to		Carbapenems (class A,D): [ oxa-23 ] [ oxa-24 ] Sulfonamides: [ sul1 ] Fluoroquinolones: [ P. aeruginosa ]	

**FIGURA 3.** Identificare bacteriană rapidă prin metoda PCR din aspirat bronhoscopic: *Proteus* 408 repliconi, *Acinetobacter baumannii* complex 1365 rep, *Pseudomonas aeruginosa* 613 rep. Gene de rezistență *oxa-23* și *oxa-24* (carbapenemi), *sul1* (sulfonamide), *gyrA83\_Pseu* (floroquinolone).

de la nivelul lobilor superiori, menținerea plajelor de densificare interstițială în „geam mat” proiectate în segmentele apical și dorsal LSD respectiv apicodorsal LSS și apariția unui revărsat pleural bilateral minim (Fig. 5).

În ziua 13 postoperator pacienta este transferată pe secția chirurgie, stabilă hemodinamic și respirator, cu leucocitoza în scădere marcată, afebrilă.

### PNEUMONIA CU GRAM NEGATIVI ȘI GENE DE REZISTENȚĂ

Infecția cu germeni multirezistenți apare la o anumită populație la risc, de obicei la pacientul din terapie intensivă, la pacientul imunocompromis și este caracterizată printr-o mortalitate ridicată (1). Infecția poate avea un pattern epidemiologic diferit în funcție de germele impli-

cat (2). Importanța cunoașterii acestui germene și a pattern-ului său de evoluție în secția de terapie intensivă, a sensibilității acestuia la antibiotic, ca și a factorilor de risc locali ce transformă colonizarea bacteriană în infecție este importantă pentru alegerea tratamentului antibiotic empiric și pentru supraviețuirea pacientului, ca și pentru dezvoltarea de strategii preventive în scopul reducerii incidenței acestor patologii, a morbidității și mortalității, a duratei de staționare în terapie intensivă sau a costurilor totale de spitalizare (4).

Pacienții din secțiile de terapie intensivă au risc mai mare de infecții nosocomiale, utilizarea antibioticelor cu spectru larg și apariția germeilor multiplu rezistenți la antibiotice fiind frecvente (3). Germenii Gram negativi multiplu rezistenți la antibiotice amenință în cea mai mare parte pacienții spitalizați, cu imunitate scăzută,

Microbiology Report					
Name	Specimen	IL6077	Status	Final	
Patient ID	Source	SECRETIE TRAHEALA	Status Date		
Date of Birth	Ward of Iso	ANESTEZIE TERAPIE INTE...	Collected		
Attd. Phys			Req Phys		
<b>1</b>	<b>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</b>		Status: Final	6/5/201	
<b>1 Ac baumann/haem</b>					
<u>Drug</u>	<u>MIC</u>	<u>Expert</u>	<u>Interps</u>	<u>Origin</u>	
Amikacin	>32		R		
Amox/K Clav	>16/8				
Ampicillin	>16				
Cefazolin	>16				
Cefepime	>16		R		
Cefotaxime	>32		R		
Cefotaxime/K Clavula...	>4				
Cefoxitin	>8				
Ceftazidime	>16		R		
Ceftazidime/K Clavula...	>2				
Cefuroxime	>16				
Ciprofloxacin	>2		R		
Ertapenem	>4				
Fosfomicin	>32				
Gentamicin	>8		R		
Imipenem	>8		R		
Levofloxacin	>4		R		
Meropenem	>8		R		
Mezlocillin	>64		R		
Moxifloxacin	>1				
Nitrofurantoin	>64				
Norfloxacin	>8				
Piperacillin	>64		R		
Tetracycline	<=4		S		
Tobramycin	<=4		S		
Trimeth/Sulfa	>2/38		R		
Trimethoprim	>8				
S	= Susceptible	N/R	= Not Reported	Blank	= Data not available, or drug not advisable or tested
I	= Intermediate	---	= Not Tested	ESBL	= Extended spectrum beta-lactamase
R	= Resistant	POS	= Positive	Biac	= Beta-lactamase positive
MIC	= mcg/ml (mg/L)	NEG	= Negative	TFG	= Thymidine-dependent strain
S*	= Predicted susceptible interpretation				
R*	= Predicted resistant interpretation				
EBL?	= Suspected ESBL. Confirmatory tests needed to differentiate ESBL from other beta-lactamases				
IB	= Inducible Beta-lactamase. Appears in place of "Susceptible" with species known to possess inducible beta-lactamases. potentially they may become resistant to all beta-lactam drugs. Monitoring of patients during/after therapy is recommended. Avoid other/combined beta-lactam drugs.				
*	= Reported interpretation changed				
For blood and CSF isolates, a beta-lactamase test is recommended for Enterococcus species					

**FIGURA 4.** Identificarea bacteriană în laboratorul de microbiologie. Cultură secreție traheală *Acinetobacter* spp R: Amikacin, ceftazidim, ciprofloxacin, co-trimoxazol, gentamicină, imipenem, meropenem, pip-tazo. S: doxiciclină, colistin e test cmi = 0,5 mcg/ml=sensibil. Identificare automată *Acinetobacter baumannii* Amikacin MIC >32R, Cefotaxime MIC>32R, Cefepime MIC >16R, Ceftazidime MIC >16R, Ciprofloxacin MIC>2 R, Gentamicină MIC >8R, Imipenem MIC >8R, Levofloxacin MIC >8R, Meropenem MIC >8R, Mezlocolin MIC >8R, Piperacillin MIC >64 R, Tetraciline MIC <=4 S, Tobramicină MIC <=4 S (R=rezistent, S=sensibil).

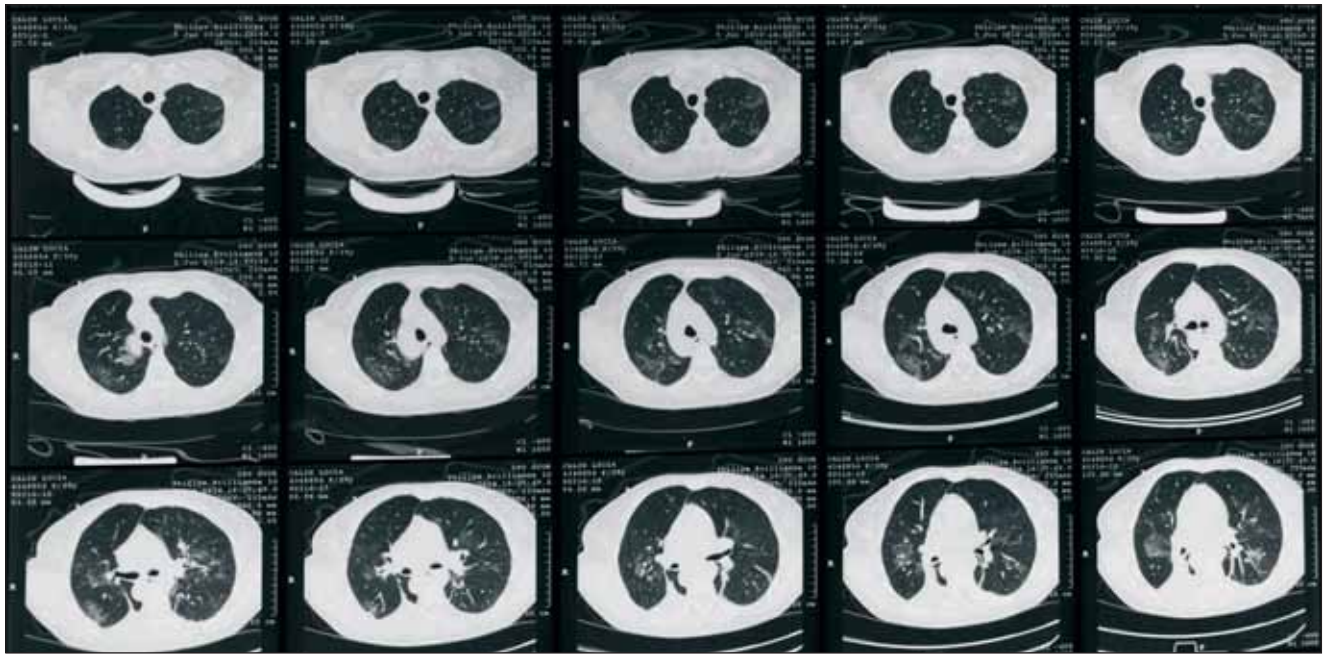


FIGURA 5. Aspect imagistic – computer tomograf – în ziua a noua de la internare.

acești germeni putând supraviețui timp îndelungat în spital (1). Cea mai importantă și mai frecventă cale de transmitere a infecțiilor nosocomiale e reprezentată de contactul direct, alte căi fiind aeriană, prin medicație, dispozitive invazive, aparatură (4).

Germenii gram negativi non-fermentativi determină infecții nosocomiale la pacienții critici sau imunocompromiși și prezintă fenomene de multirezistență la agenții antimicrobieni. Membrii cei mai importanți ai acestui grup sunt reprezentați de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* și *Burkholderia cepacia*. Multirezistența la antibiotice este comună printre germenii gram negativi non-fermentativi, identificându-se un număr mare de tulpini care prezintă rezistență la antibioticele, inclusiv la penicilinele antipseudomonas, cefalosporine, amikacin, tetraciline, fluorochinolone și carbapenemi (9).

#### Mecanisme de rezistență a germenilor gram negativi

Pierderea porinelor, reducând trecerea antibioticelor prin membrana celulară
Prezența B-lactamazelor în spațiul periplasmatic, degradând B-lactamii
Creșterea expresiei pompei transmembranare de eflux care elimină antibioticele înainte ca acestea să aibă efect

Prezența enzimelor modificate de antibiotice, împiedicând antibioticul să reacționeze cu ținta
Mutații ale situsului target, împiedicând antibioticul să se lege la locul de acțiune
Mutații sau modificări ribozomale, împiedicând antibioticul și inhibând sinteza proteică
Mecanism de bypass metabolic folosind o enzimă alternativă rezistentă pentru a scurtcircuita efectul inhibitor al antibioticului
O mutație a lipozaharidelor care face antibioticele din clasa polimixinelor incapabile să se lege de țintă

*Pseudomonas aeruginosa* este unul dintre cei mai importanți germeni patogeni nosocomiali, reprezentând o cauză majoră pentru dezvoltarea pneumoniei, bacteriemiei și a infecțiilor de tract urinar (6). Dezvoltarea rezistenței la *Pseudomonas aeruginosa* afectează toate clasele majore de agenți antimicrobieni incluzând B-lactamii, fluorochinolonele și aminoglicozidele. (16) Mecanismul de rezistență față de fluorochinolone este reprezentat de două mutații: modificări la nivelul topoisomerazelor țintă și supraexpresia unui număr de sisteme de eflux multidrog la nivelul RDN. Sistemele de eflux pot astfel să elimine B-lactamii și aminoglicozidele astfel încât fenotipul rezistent la antibiotice poate fi selecționat într-o singură treaptă mutațională. Rezistența la *B-lactami antipseudomonas* se poate dezvolta prin mecanisme suplimentare.

Scăderea permeabilității membranei externe datorată mutațiilor reduce expresia porinelor OprD care reprezintă calea de intrare preferențială pentru carbapenemi, cauză importantă de sensibilitate scăzută la acești compuși. Producția de B-lactamaze este un alt mecanism important de producere a rezistenței la B-lactami în cazul *Pseudomonas aeruginosa*. Clasele de B-lactamaze secretate de *Pseudomonas aeruginosa* sunt: penicilaze cu spectru îngust (PSE-1, PSE-4) care conferă rezistență la peniciline și cefoperazonă; ESBLs (PER-, VEB-, GES-) care conferă rezistență la penicilină, cefalosporine și astreonam; MBLs (IMP-, VIM, SPM). În anumite cazuri rezistența poate afecta efectiv toți agenții antipseudomonas ducând la așa numitul fenotip „panresistent“.

*Acinetobacter baumannii* reprezintă unul dintre principalii agenți patogeni care determină infecții nosocomiale, tractul respirator inferior fiind unul dintre sediile de elecție, dar acest bacil nu acționează întotdeauna ca agent patogen fiind distribuit universal în terapie intensivă și având o capacitate mare de colonizare. Deoarece carbapenemii sunt printre puținii agenți cu activitate antiacinetobacter care își mențin constant activitatea, dezvoltarea tulpinilor de acinetobacter rezistente la carbapenemi trebuie urmărită. Câteva mecanisme sunt implicate în dezvoltarea rezistenței la carbapenemi indusă de acinetobacter. Cel mai important e reprezentată de producția dobândită de carbamazepaze (metalo-enzime de tip IMP și VIM sau enzime OXA -23, OXA -24, OXA-58) sau supraexpresia de B-lactamaza proprie OXA 51-like la care se adaugă modificarea țintelor PBP, reducerea permeabilității, sistemele de eflux.

Bacteriile din clasa Enterobacteriaceae (*Salmonella*, *Escherichia coli*, *Yersinia pestis*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* și *Citrobacter*) dezvoltă în general rezistență față de fluorochinolone și cefalosporine cu spectru larg. (12,13) Rezistența la fluorochinolone are mai multe mecanisme: mutația țintelor de to-

poisomerază, cu scăderea afinității pentru antibiotice, activarea mutațională a sistemelor de eflux care elimină fluorochinolonele din celulă, protecția țintei de topoisomeraza de proteină Qnr, inactivarea antibioticului de către aminoglicozid-acetil-transferaza. Ultimele două mecanisme sunt codificate plasminic și transferabile și genele răspunzătoare de rezistență sunt reprezentate de obicei de plasmide mari care poartă alți determinanți pentru rezistență: ESBL, gene AmpC-type B-lactamaze și gene rezistente la aminoglicozide. Rezistența la cefalosporine cu spectru larg este de obicei mediată de B-lactamaze. Unele specii cum ar fi *Citrobacter*, *Enterobacter spp* și *Serratia* sunt echipate cu enzime AmpC-like induse cromosomal a căror producție ar putea fi derepresată ca urmare a mutațiilor. Aceste mutanți derepresați cunoscuți de la introducerea în uzul clinic al omino-cefalosporinelor sunt rezistenți la acțiunea cefalosporinelor de generația 3, dar de cele mai multe ori își mențin sensibilitatea la cefalosporinele de generația IV (substrat inadecvat pentru enzime AmpC-like). *Klebsiella pneumoniae* prezintă, de asemenea, ESBL mediate plasmidic, capabile de a degrada cefalosporine cu spectru larg și monobactami. Germenii producători de ESBL deseori au fenotipuri MDR care inhibă acțiunea florochinolonei și aminoglicozidelor. Carbapenemii sunt cele mai sigure antibiotice pentru tratamentul infecțiilor grave cauzate de germenii producători de ESBL, rezultate slabe au fost înregistrate la tratamentul cu fluorochinolone chiar dacă tulpinile producătoare de ESBL își mențin sensibilitatea in vitro (17).

Răspândirea globală a rezistenței la antibiotice, împreună cu apariția fenotipurilor rezistente la antibiotice, este acum o problemă de interes major, datele de monitorizare fiind esențiale pentru selecția adecvată a terapiei empirice în infecțiile severe (Fig. 6).

## DISCUȚII

Pneumonia asociată ventilației mecanice are o incidență crescută în rândul pacienților din



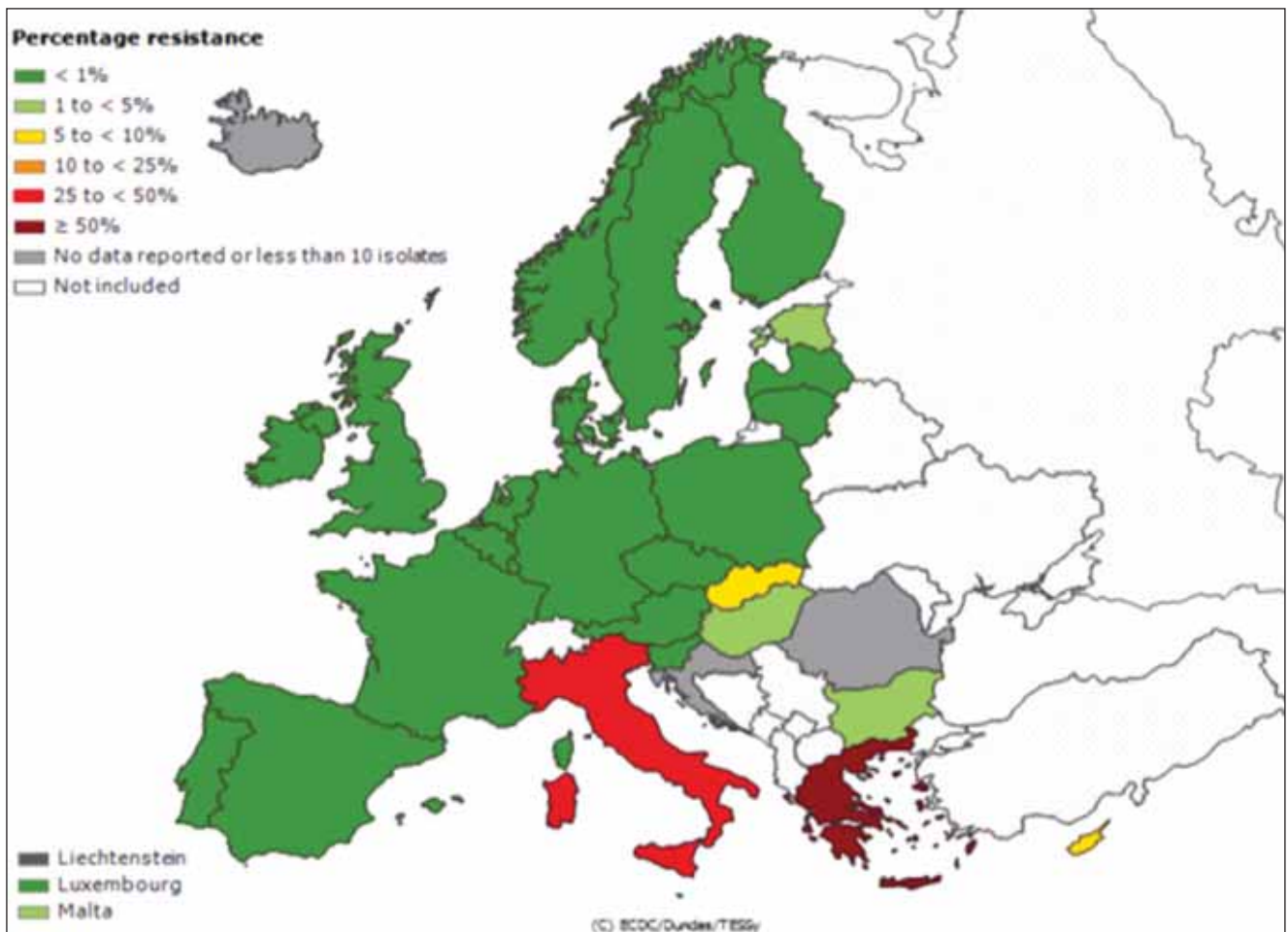


FIGURA 6. Rezistența la antibiotice raportată în Uniunea Europeană (19)

terapie intensivă, reprezentând aproximativ un sfert din complicațiile infecțioase ce pot apărea la un astfel de pacient și este grevată de o rată mare de mortalitate și morbiditate (4). *Acinetobacter baumani* reprezintă unul dintre principalii agenți patogeni care determină infecții nosocomiale, tractul respirator inferior fiind unul dintre sediile de elecție, dar acest bacil nu acționează întotdeauna ca agent patogen, fiind distribuit universal în terapie intensivă și având o capacitate mare de colonizare. Alți germeni frecvent implicați în pneumonia asociată ventilației mecanice sunt germeni patogeni predominanți *Pseudomonas aeruginosa*, *Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*, *Acinetobacter* și *Enterobacter*; germeni în general rezistenți la tratamentul cu antibiotic cu spectru larg.

În acest caz identificarea bacteriologică rapidă a germenilor implicați în patologia pulmonară

a permis modificarea antibioterapiei, ceea ce a determinat o evoluție favorabilă (10). Administrarea unei terapii antibiotice combinată de tipul polimixină-carbanem a determinat o evoluție favorabilă. Această asociere a fost dictată de existența genelor de rezistență tip OXA, posibilitatea identificării rapide a acestora dictând prognosticul pacientei. Asocierea antifungicului dictată de aspectul bronhoscopic ce a ridicat suspiciunea asocierii infecției fungice pulmonare (neconfirmată ulterior de laborator) poate fi susținut și de antibioterapia agresivă la o pacientă imunocompromisă.

Supravegherea epidemiologică a tulpinilor de germeni gram negativi este obligatorie pentru a evalua nivelul de rezistență la antibiotice cu spectru larg. Nu numai identificarea pacienților infectați cu germeni cu gene de rezistență la antibiotice, dar și identificarea pacienților

colonizați cu acești germeni este o parte importantă a supravegherii și a controlului infecțiilor, deoarece un pacient asimptomatic poate fi rezervor pentru o viitoare propagare a germenui (6). Abordarea multidisciplinară a infecției cu germeni multirezistenți, incluzând educația

personalului medical, controlul infecțiilor, adoptarea noilor tehnologii și algoritmi de screening bacteriologic (de exemplu metode moleculare – PCR) pe lângă cele clasice, determină diagnosticul și întreruperea lanțului de transmitere a infecției.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Kung H.C., Hoyert D.L., Xu J., Murphy S.L.** Deaths: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2008;56:1-120 Medline
2. **Chopra I., Schofield C., Everett M., et al.** Treatment of healthcare-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. *Lancet Infect Dis* 2008;8:133-139
3. **Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., et al.** Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1-12 CrossRef | Web of Science | Medline
4. **Gaynes R., Edwards J.R.** Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;41:848-854
5. **Jarvis W.R.** The Lowbury Lecture: the United States approach to strategies in the battle against healthcare-associated infections, 2006: transitioning from benchmarking to zero tolerance and clinician accountability. *J Hosp Infect* 2007;65:Suppl 2:3-9 CrossRef | Web of Science | Medline
6. **Souli M., Galani I., Giamarellou H.** Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008;13(47). pii:1904
7. **Paterson D.L., Lipman J.** Returning to the pre-antibiotic era in the critically ill: the XDR problem. *Crit Care Med* 2007;35:1789-1791
8. **Valencia R., Arroyo L.A., Conde M., et al.** Nosocomial outbreak of infection with pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:257-263
9. **Carratala J., Mykietiuk A., Fernandez-Sabe N., et al.** Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007;167:1393-1399
10. **Shorr A.F., Zilberberg M.D., Micek S.T., Kollef M.H.** Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. *Arch Intern Med* 2008;168:2205-2210 CrossRef | Web of Science | Medline
11. **Vasoo S., Barreto J.N., Pritish K.** Tosh Emerging Issues in Gram-Negative Bacterial Resistance: An Update for the Practicing Clinician. *Mayo Clin Proc* 2015;90(3):395-403
12. **Snitkin E.S., Zelazny A.M., Thomas P.J. et al.** Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med.* 2012; 4: 148ra116
13. **Nordmann P., Poirel L.** The difficult-to-control spread of carbapenemase producers in Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20:821-830
14. **Zarkotou O., Pournaras S., Tselioti P. et al.** Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 1798-1803
15. **Lee S.Y., Kotapati S., Kuti J.L., Nightingale C.H., Nicolau D.P.** Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27: 1226–1232
16. **Alvarez M., Tran J.H., Chow N., Jacoby G.A.** Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamases in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 533-537
17. **Balkan I.I., Aygun G., Aydin S. et al.** Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. *Int J Infect Dis.* 2014; 26:51-56
18. **Huttner A., Harbarth S., Carlet J. et al.** Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013; 2: 31
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2012-2013