

## Prikaz slučaja pacijenta s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava uzrokovanom multirezistentnom *Klebsiellom pneumoniae* - ishodi nadzora i liječenja

*Case report of patient with complicated urinary tract infection caused by multiresistant Klebsiella pneumoniae – supervision and treatment challenges*

Katija Đuranac Petković<sup>1</sup>, Julijana Bralić<sup>1</sup>, Marko Rađa<sup>1</sup>, Marion Tomičić<sup>1,2</sup>

### Sažetak

Infekcije mokraćnog sustava ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije te su jedan od najčešćih razloga propisivanja antibiotika i posjeta ordinacijama obiteljske medicine. U Republici Hrvatskoj postoje nacionalne ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava, te se prema njima ove infekcije dijele u pet kategorija. Jedna od njih su i komplicirane mokraćne infekcije koje su danas veliki uzrok morbiditeta, mortaliteta i povećanih troškova unutar zdravstvenog sustava. Zadnjih godina bilježi se porast višestruko rezistentnih sojeva bakterija koje predstavljaju zabrinjavajući i rastući javnozdravstveni problem. Kao posebno komplicirane infekcije ističu se one uzrokovane karbapenem-rezistentnim sojevima *Klebsiella pneumoniae*. Karbapenemaza producirajuće bakterije prenose se kontaktom (dodirom) rukama – izravno ili neizravno (preko kontaminiranih predmeta), a sprječavanje širenja bolničkih infekcija zasniva se na ranom otkrivanju koloniziranih osoba. U probir potencijalnih kliconoša svakako treba uvrstiti rizične pacijente

smještene u jedinicama intenzivnog liječenja, transplantirane, imunokompromitirane i pacijente premještene iz ustanova s povećanim rizikom od kliconoštva. Budući da je probavni sustav rezervoar enterobakterija, najbolji klinički uzorci za probir na kliconoštvo su stolica ili bris rektuma. Najvažnija mjera sprječavanja širenja zaraze je redovita higijena. Još uvijek ne postoje jasne smjernice za liječenje te su potrebna daljnja istraživanja.

Cilj ovog prikaza slučaja je opisati tijek komplicirane infekcije mokraćnog sustava u starijeg muškarca čiji je uzročnik karbapenem rezistentna *Klebsiella pneumoniae* te ukazati na važnost redovite higijene kao mjere sprječavanja infekcija, racionalnog propisivanja antimikrobnih lijekova, ranog otkrivanja osoba koloniziranih multirezistentnim karbapenemaza producirajućim bakterijama, ali i na važnost međusobne suradnje između liječnika obiteljske medicine (LOM) i bolničkih specijalista.

**Ključne riječi:** infekcija mokraćnog sustava, *Klebsiella pneumoniae*, KPC, antimikrobna rezistencija, kolonizacija, probir, kontrola infekcija

<sup>1</sup> Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

<sup>2</sup> Katedra za obiteljsku medicinu, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

**Kontakt:** bralicjulijana@gmail.com

## Abstract

Urinary tract infections are among the most common bacterial infections and are reasons for prescribing antibiotics at family medicine offices. According to Croatian national ISKRA guidelines for antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections, these infections are divided into five categories. One of them is complicated urinary tract infections, which are a major cause of morbidity, mortality and increased costs within the health system. Nowadays is noticed increase in multiple resistant strains and it is becoming more significant public health problem. Particularly complicated infections are those caused by carbapenem-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*. Carbapenemase-producing bacteria are transmitted by contact (touch) with the hands - directly or indirectly (through contaminated objects). Early screening is preventing the spread of nosocomial infections is based on early detection of colonized individuals. The screening of potential carriers should certainly include at-risk patients accommodated in intensive care units, transplanted, immunocompromised and transferred from institutions with an increased risk of carriers. Because the digestive system is a reservoir of enterobacteria, the best clinical samples for screening for germs are stool or rectal swabs. The most important measure to prevent the spread of infection is regular hygiene. There are still no clear guidelines for treatment and further research is needed.

The aim of this case report is to describe the course of complicated urinary tract infection in an elderly man caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and to point out the importance of regular hygiene as a measure to prevent infections, rational prescribing of antimicrobial drugs, early detection of colonized and multidrug-resistant mutual collaboration between family medicine physicians (LOMs) and hospital specialists.

**Key words:** urinary tract infection, *Klebsiella pneumoniae*, KPC, antimicrobial resistance, colonisation, screening, infection control

## Uvod

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) heterogena su skupina kliničkih sindroma i bolesti koje se razlikuju etiologijom, epidemiologijom, lokalizacijom, kliničkom slikom i mogućnostima liječenja. Ubrajaju u najčešće bakterijske infekcije i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antimikrobnih lijekova i posjeta ordinacijama obiteljske medicine. Najčešći uzročnik je *Escherichia coli*, a česti uzročnici su i bakterije iz roda *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* i *Staphylococcus*<sup>1</sup>.

Prema ISKRA smjernicama antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava, IMS se dijele na akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava u žena u premenopauzi, koje nisu trudne, akutni nekomplikirani pijelonefritis, komplicirane IMS uključujući sve IMS u muškaraca, asimptomatsku bakteriuriju i rekurente IMS<sup>1</sup>. Komplicirane IMS česti su razlog hospitalizacije s većom mogućnošću razvoja sepse i septičkog šoka i veliki su uzrok morbiditeta, mortaliteta i povećanih troškova unutar zdravstvenog sustava<sup>2</sup>. U dijagnostici infekcija mokraćnog sustava, uz anamnezu i fizikalni pregled, koristimo urin test trakice, mikroskopsku analizu urina te urinokulturu kao zlatni standard<sup>1</sup>. Liječenje bi trebalo biti usmjereno na točno izoliranog uzročnika kako bi oporavak bolesnika bio uspješan i kako bi se smanjila mogućnost selekcije rezistentnih uzročnika.

Karbapenemi,  $\beta$ -laktamski antibiotici širokog spektra, tradicionalno su smatrani prvom linijom obrane protiv najtežih infekcija uzrokovanih otpornim sojevima gram-negativnih bakterija. Antimikrobni učinak ostvaruju vezanjem na različite proteine koji vežu penicilin (engl. *penicillin binding protein*; PBP) stanične stijenke gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija, sprječavajući tako sintezu peptidoglikana i dovodeći do lize bakterijske stanice<sup>3</sup>. To su imipenem, meropenem, ertapenem i doripenem. Devedesetih godina prošlog stoljeća opisane su prve enterobakterije otporne na karbapeneme čija

je otpornost posredovana kromosomski kodiranim  $\beta$ -laktamazama nazvanim karbapenemaze<sup>4</sup>.

Zadnjih se godina sve češće javljaju višestruko otporni sojevi enterobakterija, među kojima se *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella pneumoniae* ističu zbog sve češće pojave i sposobnosti da izazovu pojavu epidemija. Proizvode plazmidima kodirane karbapenemaze zbog čega su otporni na većinu  $\beta$ -laktama, a često su otporni i na druge skupine antibiotika. S obzirom da karbapenemi predstavljaju zadnju liniju liječenja pacijenata zaraženih rezistentnim gram-negativnim bakterijama, trend širenja ovih  $\beta$ -laktamaza među bolničkim, ali i izvanbolničkim izolatima postaje ozbiljna globalna prijetnja i značajan javnozdravstveni problem. Prisutnost karbapenemaza kod gram-negativnih bakterija predstavlja velik problem u kliničkoj praksi zbog velike raznolikosti enzima kao i mogućnosti horizontalnog prijenosa gena rezistencije među različitim bakterijskim vrstama i rodovima. Zbog čestog smještaja gena koji kodiraju karbapenemaze na prenosivim genskim elementima, infekcije uzrokovane ovim sojevima često se javljaju u obliku epidemija u bolničkim ustanovama, staračkim domovima te ustanovama za palijativnu skrb<sup>5</sup>.

Važno je poznavati faktore rizika kako bi se izdvojilo visoko rizične pacijente na vrijeme i prevenirala zaraza CRKP-om. Teško ju je kontrolirati, eradicirati, a ograničene su i terapijske mogućnosti. Zbog toga je važno putem prepoznavanja faktora rizika otkriti infekciju u ranom stadiju, kako bi preventivnim metodama spriječili širenje i porast incidencije<sup>6</sup>.

*Klebsiella pneumoniae* je, iza *Escherichiae coli*, drugi vodeći uzročnik bakterijemija uzrokovanih gram-negativnim bakterijama. Najčešća podležća bolest za stjecanje bolničke infekcije su maligne bolesti, dok su za vanbolničke infekcije to bolesti jetre i šećerna bolest. Najčešći izvori sekundarnih bakterijemija su mokraćni sustav, gastrointestinalni sustav, intravenski i urinarni kateteri te respiratorni

sustav<sup>7</sup>. Mortalitet uslijed *K. pneumoniae* bakterijemije je 20-30%<sup>8</sup>. Mokraćni sustav je najčešće sijelo infekcije *Klebsiellom pneumoniae* i često je povezana sa šećernom bolesti te je čest uzročnik infekcija kod pacijenata koji imaju urinarni kateter<sup>9</sup>.

## Prikaz slučaja

Pacijent u dobi od 77 godina dolazi u ordinaciju obiteljske medicine dan po otpustu iz bolnice nakon obavljene transuretralne resekcije karcinoma mokraćnog mjehura. Pacijent se dugi niz godina liječi zbog arterijske hipertenzije, šećerne bolesti te Burgerove bolesti. Od 2012. godine se u više navrata operativno liječio zbog recidivirajućeg karcinoma mokraćnog mjehura. U kroničnoj terapiji uzima metformin, moksonidin, karvedilol, kombinaciju valsartan/hidroklorotijazida te amlodipin.

Postoperativni tijek nakon zadnjeg zahvata uredan te je po urologu u terapiju uveden norfloksacin 2x400 mg u trajanju od sedam dana, uz dogovorenu kontrolu 3 tjedna nakon zahvata. Upozoren je da se u slučaju pojave simptoma ili bilo kakvih smetnji javi odmah na pregled. Liječnik obiteljske medicine je propisao terapiju navedenu u otpusnom pismu i savjetovao pacijenta o daljnjem postupanju.

Međutim, odmah po završetku uzimanja norfloksacinom, pacijent počinje imati dizurične tegobe, bez bolova i povišene temperature. Prema preporuci odmah se javio nadležnom urologu koji mu u terapiju uvodi ciprofloksacin 2x500 mg 14 dana uz uputu da dođe na već od prije dogovorenu postoperativnu kontrolu. Unatoč antibiotskoj terapiji, petog dana uzimanja ciprofloksacina pacijent upućuje telefonski poziv LOM-u. Navodi da se loše osjeća, slabijeg je apetita, febrilan do 39 C, otežano mokri i ima dizurične tegobe. Zbog sumnje na moguću urosepsu LOM ga upućuje na hitni urološki prijem. Laboratorijska obrada pokazala je povišene upalne parametre; CRP je iznosio 300 mg/L, pa mu je preko urološke dnevne bolnice parenteralno ordiniran gentamicin kroz

8 dana uz koamoksiklav per os 14 dana. Zbog uvećane prostate i posljedične opstrukcije protoka urina, pacijent je i kateteriziran.

Po završetku parenteralne terapije, pacijent se javlja LOM-u koji nastavlja redovne kontrole upalnih parametara; u prvom nalazu CRP je pao na 81,5 mg/L, na drugoj kontroli 3 dana nakon toga bio je 38,4 mg/L. Iako se osjećao bolje, navodi da je malaksao i lošeg apetita, te da je cijelo vrijeme subfebrilan. Zbog navedenog LOM upućuje pacijenta urologu koji je samo zamijenio urinarni kateter kao mogući izvor infekcije.

Za dogovorenu postoperativnu urološku kontrola, LOM je pacijentu savjetovao da, uz osnovne laboratorijske pretrage, da 3 uzorka urina za urinokulturu.

Analizom urinokulture i izradom antibiograma utvrđeno je da se radi o *Klebsielli pneumoniae* rezistentnoj na karbapeneme, tzv. KRE soju. Radi se o multirezistentnoj bakteriji zbog čeka mikrobiolog osobno upućuje poziv LOM-u s uputom da se kontaktira i urolog i da ga se uputi u stanje jer se radi o bolničkoj infekciji i kako bi se mogle poduzeti daljnje mjere liječenja i sprječavanja širenja infekcije.

Po pozivu spec. medicinske mikrobiologije, pozvan je nadležni urolog te mu je objašnjeno da je u UK izolirana multirezistentna bakterija. S obzirom da je prema antibiogramu bakterija pokazala osjetljivost na antibiotike rezerve (ceftazidim – avibaktam i kolistin), pacijent je upućen njima na liječenje. Međutim, prateći nalaze dnevne bolnice i kasnije preoperativne obrade, može se zaključiti da pacijent nije dobio potrebnu terapiju. U više navrata mu je propisivan koamoksiklav i cefuroksim, a meropenem je primao venski. On je nakon toga operiran zbog uvećane prostate koja je dovela do retencije urina; postoperativni tijek je bio uredan, ali se i nakon toga javljaju 3 epizode uroinfekcije. Iz kontrolnih UK je izolirana *K.pneumoniae*, ali ne KRE soj. Od tada do danas pacijent je pod redovnom kontrolom urologa i LOM-a.

## Rasprava

U starijih muškaraca IMS su česte i uglavnom su povezane s instrumentalnim zahvatima i opstrukcijom vrata mokraćnog mjehura, dok su u muškaraca mlađih od 50 godina IMS vrlo rijetke i uglavnom povezane s abnormalnostima mokraćnog sustava. Stoga se sve IMS u muškaraca svrstavaju u skupinu kompliciranih IMS (1). Komplicirane IMS česti su razlog hospitalizacije s većom mogućnošću razvoja sepse i septičkog šoka i veliki su uzrok morbiditeta, mortaliteta i povećanih troškova unutar zdravstvenog sustava<sup>2,10</sup>.

Od velikog je značaja za zbrinjavanje bolesnika s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava učinkovitost antimikrobne terapije, posebice danas kad problem predstavlja nastanak i širenje patogena otpornih na lijekove<sup>10</sup>. Porastom prevalencije infekcija sojevima enterobakterija koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL), došlo je do porasta primjene karbapenemskih antibiotika; od svih beta-laktamskih antibiotika, karbapenemi imaju najširi spektar djelovanja, pa se stoga smatraju lijekom izbora kod teških i kompliciranih infekcija. Međutim, dugoročnom povećanom primjenom karbapenema došlo je do razvoja i širenja multirezistentnih bakterija te povećanja relativnog rizika za nastanak infekcija uzorkovanim gram – negativnim bakterijama otpornim na karbapeneme<sup>2,11</sup>. Karbapenem rezistentne enterobakterije identificirane su kao ozbiljna prijetnja ljudskom zdravlju i životu (2,12). Najčešće infekcije uzrokovane karbapenem rezistentnim bakterijama su komplicirane IMS, te su obično povezane uz pružanje zdravstvene skrbi od strane zdravstvenih djelatnika. Smrtnost od infekcija uzrokovanih navedenim patogenima kreće se od 20 - 54,3 %<sup>2</sup>.

*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) je dan je od patogena odgovornih za nastanak bolničkih infekcija, uključujući pneumoniju, septikemiju, infekcije mokraćnog sustava, infekcije bilijarnog sustava te apscesa jetre,

posebice u imunokompromitiranih pacijenata<sup>11,13</sup>. Soj karbapenem rezistentne *K. pneumoniae* prvi je put opisan 1997. godine te je u to doba bio jako rijedak uzročnik bolesti. Nažalost, trenutno se bilježi epidemijski porast prevalencije infekcija uzrokovanih ovim sojem u mnogim državama i regijama<sup>11,14</sup>. Zbog ograničenih mogućnosti liječenja i visoke stope mortaliteta, unatoč razvoju medicine, karbapenem rezistentna *K. pneumoniae* je i dalje velika javnozdravstvena prijetnja<sup>12</sup>.

Godine 2011. EARS-Net (*The European Anti-microbial Resistance Surveillance System network*) koji uključuje 29 europskih zemalja je objavio povećanje antimikrobne rezistencije gram-negativnih patogena koje se prati, uključujući *Escherichiu coli*, *Klebsiellu pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Uočeno je značajno povećanje rezistencije na karbapeneme u razdoblju od 2008. do 2011. godine u 5 zemalja (Austrija, Cipar, Danska, Grčka i Francuska). 22,3% svih invazivnih izolata *K. pneumoniae* u 2011. godini bilo je rezistentno na barem 3 vrste antibiotika. Značajan porast rezistencije *K. pneumoniae* na karbapeneme od 8% do 15% uočen je u razdoblju od 2005.-2010. godine. Karbapenem rezistentne enterobakterije, osobito sojevi *K. pneumoniae*, postaju veliki javnozdravstveni problem zbog brzog širenja u hospitaliziranih pacijenata<sup>15</sup>. U sklopu programa ECDC "Karbapenemaza producirajuće bakterije u Europi" 2013. godine pokrenut je projekt EuSCAPE (engl. *European Survey on carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*) koji se bavi prikupljanjem podataka iz 39 europskih zemalja o prisutnosti, vrstama i proširenosti CRE-a (engl. *carbapenem-resistant enterobacteriaceae*) te *Acinetobacteria* rezistentnog na karbapeneme (engl. *carbapenem-resistant acinetobacter*; CRA). Cilj projekta je ažuriranje podataka o rezistenciji, kao i podrška referentnim nacionalnim laboratorijima u prevenciji širenja ovih sojeva. Rezultati istraživanja provedenog tijekom veljače i ožujka 2013. godine pokazuju da se CRE i CRA kontinuirano šire Europom, uz zabrinjavajuće pogoršanje epidemiološke situacije tijekom posljednjih godina<sup>3</sup>.

Prvi slučaj karbapenemaza producirajuće *K. pneumoniae* opisan je u Hrvatskoj 2011. godine u studiji Bedenić i suradnika iz 2012. godine<sup>16</sup>. Od tada je im je broj u stalnom porastu. Hrvatska se ubraja u zemlje s visokim stopama rezistencije enterobakterija, osobito *K. pneumoniae*, na cefalosporine treće generacije. U Hrvatskoj su jedino KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) izolati pokazali očiti interhumani prijenos, dok su se izolati s drugim karbapenemazama javljali sporadično<sup>17</sup>. Često su vezane uz intenzivnu skrb i invazivno liječenje (sepsa, infekcija kirurške rane, infekcija mokraćnog sustava, upala pluća vezana uz primjenu respiratora). No, osobe mogu biti i kolonizirane rezistentnim sojem bez znakova oboljenja. Svaki pozitivan nalaz ne znači uvijek da se radi o infekciji i ne zahtijeva nužno liječenje antibioticima, ali zahtijeva primjenu mjera sprječavanja širenja infekcije na druge pacijente.

Infekcije uzorkovane CRE su povezane sa povećanim morbiditetom i mortalitetom. Istraživanja su pokazala da se mortalitet povezan sa CRE infekcijama kreće od 26% do 44% (18). Među CRE infekcijama najveću prijetnju predstavlja *Klebsiella pneumoniae* zbog alarmantnog porasta zaraženih zadnjih godina. Prema podacima ECDC (*European Center for Disease Prevention and Control*) u razdoblju od 2005. do 2011. godine udio izolata *Klebsiella pneumoniae* rezistentnih na karbapeneme u Grčkoj je porastao sa 28% na 68,2%. Pacijenti zaraženi CRKP (*carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae*) su kronični ili akutni bolesnici što je povezano sa višim mortalitetom. Infekcije sa rezistentnim sojevima je teško kontrolirati jer se geni odgovorni za rezistenciju na karbapenemi mogu širiti i horizontalno među ustanovama.

U Hrvatskoj se, u sklopu nacionalnog praćenja rezistencije, rezistencija na karbapeneme prati već duže od deset godina. Svi izolati enterobakterija sa smanjenom osjetljivošću na karbapeneme šalju se u Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Kliniku za infektivne bolesti Zagreb gdje se

tipiziraju. Genotipizacijom sojeva utvrđuje se radi li se o jednom klonu koji se zbog nedovoljnog pridržavanja mjera kontrole i širenja infekcije proširio unutar zdravstvene ustanove ili se radi o poliklonskoj rezistenciji zbog selekcijskog pritiska antibiotika u upotrebi<sup>3</sup>.

Infekciju CRKP-om teško je kontrolirati, eradicirati i ograničene su terapijske mogućnosti. Zbog toga je važno putem prepoznavanja faktora rizika otkriti infekciju u ranom stadiju, kako bi preventivnim metodama spriječili širenje i porast incidencije<sup>6</sup>.

### Čimbenici rizika

Istraživanja su pokazala da postoje brojni čimbenici rizika za stjecanje kliconoštva na CRE: težina bolesti, dužina hospitalizacije ili smještaj u jedinici intenzivnog liječenja (JIL), prethodna antimikrobna terapija i imunosupresija, umjetna ventilacija, renalna disfunkcija, starija životna dob, operativni zahvati<sup>19</sup>. Strana tijela, urinarni i venski kateteri te drenovi također povećavaju rizik od kolonizacije i infekcije. S obzirom da CRKP često uzrokuju infekcije mokraćnog sustava, opisana je i mogućnost inokulacije mokraćnog sustava preko međice iz gastrointestinalnog trakta kod koloniziranih pacijenata. Prema istraživanju Liu i suradnika iz 2018. godine, pacijenti izloženi karbapenemima, aminoglikozidima, glikopeptidima, kinolonima i anti-pseudomonalnim penicilinima imaju veći rizik stjecanja CRKP infekcije. To je posljedica selektivnog utjecaja antibiotika i djelovanja na crijevnu floru<sup>6</sup>. Izloženost jednoj grupi antibiotika povećava učinak izloženosti drugim grupama antibiotika<sup>20</sup>. Kombinacija antibiotika i produžena terapija karbapenemima u većim dozama čimbenik je razvoja različitih mehanizama rezistencije. Invazivni dijagnostički postupci, kao postavljanje centralnog venskog katetera, traheotomija i parenteralna prehrana statistički značajno povećavaju rizik infekcije CRKP. Prethodna hospitalizacija kao faktor rizika je povezana sa prethodno spomenutim faktorima.

Duža hospitalizacija vezana je uz veću izloženost invazivnim dijagnostičkim postupcima te dugotrajnijoj primjeni antibiotika, a vezana je i uz prilježne bolesti koje povećavaju vjerojatnost za stjecanje infekcije. CRKP je mnogo češće izolirana kod pacijenata koji su bili smješteni na JIL-u nego kod onih koji nisu, upravo jer se radi o osjetljivijoj skupini bolesnika izloženih svim navedenim faktorima rizika<sup>21</sup>. Premještaj pacijenata iz endemskih područja također se smatra faktorom rizika za stjecanje CRE-a. Sve je veći broj informacija da ustanove za dugotrajno liječenje imaju važnu ulogu u širenju CRE-a. Premještaj pacijenata iz ovih u druge bolničke ustanove povezuje se s porastom rezistencije na karbapeneme u pacijenata inficiranih enterobakterijama<sup>3</sup>.

Načine prijenosa zaraze je potrebno dodatno istražiti. Iako se mislilo da je zaraženi pacijent jedini rezervoar bakterija, pokazalo se da ipak nije tako. I pacijent kliconoša, zdravstveni radnici i okoliš predstavljaju važne putove širenja infekcije, od kojih je pacijent kao rezervoar infekcije ipak najvažniji čimbenik<sup>22</sup>. I druge studije potvrđuju važnost intermedijarnog prijenosa, uključujući kontaminirane ruke zdravstvenih djelatnika, posjetitelje zaraženima te okoliš. Istraživanja su potvrdila da su kontaminirane ruke zdravstvenih djelatnika bitan način prijenosa zaraze na druge pacijente<sup>15</sup>. Studija Lowea i ostalih je opisala prijenos zaraze preko kontaminiranog umivaonika, a isto su potvrdile i druge studije<sup>23</sup>. Vlažna područja omogućavaju dugotrajno preživljenje bakterijama roda *Klebsiella spp.* što posljedično, prskanjem sa umivaonika, može dovesti i do kontaminacije ruku zdravstvenih djelatnika<sup>22,24</sup>. Kolonizirani pacijent predstavlja rizik i za pacijente koji nisu hospitalizirani jer do prijenosa može doći i kod neinvazivnih dijagnostičkih postupaka, putem instrumenata, kao i kod gastroduodenoskopije ili kolonoskopije. Stoga bi zdravstveno osoblje trebalo biti upoznato da je pojedini pacijent kliconoša<sup>25</sup>. Iako je zdravstveni djelatnik važan čimbenik u širenju infekcije, dosada nije uveden probirni

nadzor ruku ili fekalna kontrola zdravstvenih djelatnika u kontaktu sa zaraženim pacijentima.

## Kliconoštvo

Infekciji *Klebsiellom pneumoniae* rezistentnom na karbapeneme najčešće prethodi kolonizacija<sup>26</sup>. *Klebsiella pneumoniae* kolonizira mukozne površine, uključujući crijeva i nazofarinks. Iako ih se može naći i na koži, koža se ne smatra mjestom kolonizacije<sup>27</sup>. Stopa kolonizacije ovisi o mjestu kolonizacije i je li infekcija stečena u bolnici ili van bolnice. Kolonizacija nazofarinksa varira od 3% do 15% ako je vanbolnički stečena, odnosno do 19% za bolnički stečenu<sup>19</sup>. Kolonizacija crijeva je bitna jer predstavlja rizik za ostale hospitalizirane pacijente. Njena stopa varira u različitim područjima, od 0,3% u Južnoj Koreji, 2,1% u Francuskoj do 6,5% u Kini i 12,8% u Grčkoj, dok novije studije opisuju da njena stopa iznosi do 20%<sup>28,29,30</sup>.

Kolonizacija crijeva predstavlja rezervoar zaraze i omogućuje diseminaciju u bolničkim uvjetima, stoga predstavlja dvostruki rizik, kako za pacijenta, tako i za zajednicu. Važno je razumjeti značenje kolonizacije crijeva jer je potrebno kolonizirane pacijente identificirati i utvrditi protokole i smjernice kojima bi smanjili mogući razvitak infekcije. Prema dosadašnjim istraživanjima način progresije kolonizacije u infekciju je nejasan<sup>19</sup>. Prema istraživanju Kiddee i suradnika, kolonizacija crijeva karbapenem rezistentnim gram-negativnim bakterijama povezana je sa korištenjem antibiotika unutar posljednja 3 mjeseca, hospitalizacijom unutar posljednjih 6 mjeseci, liječenjem na jedinicama intenzivnog liječenja i prethodnom bolešću respiratornog trakta. Korištenje antibiotika tijekom liječenja na JIL-u, osobito treće generacije cefalosporina i karbapenema, može biti neovisni čimbenik kolonizacije crijeva. To može biti zbog selektivnog učinka na crijevnu floru. Prethodna hospitalizacija izlaže pacijente bolničkim bakterijama što može doprinijeti kolonizaciji crijeva, moguće zbog prijenosa među zdravstvenim

radnicima ili sa medicinske opreme i pacijentovog okoliša<sup>31</sup>. Istraživanja su potvrdila i povezanost nekih prilježnih bolesti kao čimbenike rizika za kolonizaciju crijeva, a to su maligne bolesti, šećerna bolest i alkoholizam, iako je nejasno utječu li na razvoj infekcije. Prema istraživanju Martina i suradnika iz 2016. godine, elektrolitski disbalans, neurološki poremećaji i prethodna hospitalizacija izdvojeni su kao neovisni faktori rizika za infekciju *Klebsiellom pneumoniae* u bolničkim uvjetima<sup>19</sup>. Prema istraživanju Gianelle i suradnika iz 2014. godine 7,8% koloniziranih sa CRKP razvije bakterijemiju. Stoga se aktivni nadzor strogo preporučuje za pravovremenu detekciju koloniziranih pacijenata<sup>26</sup>.

## Mjere sprječavanja širenja zaraze

Najvažnija mjera sprječavanja širenja zaraze KPC-om je redovita higijena. Istraživanje Sypse i suradnika je pokazalo 30% smanjenje prijenosa KPC-a<sup>32</sup>. To je postignuto unutar 8-12 tjedana aktivnim praćenjem, izolacijom te oprezom prema izloženima, ali samo ako je postignuto barem 60% suradljivosti u provođenju higijene ruku. Dodatne mjere uključuju smanjenje korištenja invazivnih tehnika, antimikrobno upravljanje (*antimicrobial stewardship*) i standardni pristup aktivnog praćenja rizične populacije te protokole za zaustavljanje kliconoštva. Rutinsko provođenje rektalnog brisa u praćenju onih izloženih KPC-u je važna mjera za identifikaciju i izolaciju kliconoša. Takva mjera ne bi trebala biti jedina metoda praćenja infekcije i širenja CRKP zaraze. Višestruke mjere imaju značajniju uspješnost. Naprimjer, u bolničkim uvjetima: kombinacija dnevnih kupki sa maramicama impregniranim 2%-tnim klorheksidinom, praćenja rezultata briseva rektuma, izolacija koloniziranih pacijenata, grupiranje medicinskog osoblja koje brine za određenog pacijenta, napredno nadziranje okoliša i ponavljane edukacije<sup>33</sup>. ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) je objavio smjernice kojima

je cilj smanjenje prijenosa višestruko rezistentnih gram-negativnih bakterija u bolnicama:

1. Higijena ruku: educirati o pravilnom provođenju higijene. Čišćenje ruku alkoholnim antiseptikom prije i poslije svakog kontakta sa pacijentom. Pranje ruku sapunom i vodom ako su bili u kontaktu sa tjelesnim tekućinama ili izlučevinama.
2. Aktivne nadzorne kulture: prilikom hospitalizacije. Nadzorne kulture uključuje uzorke stolice, briseve rektuma ili perianalne regije, kao i ingvinalne regije te na mjestima manipulacije (urinarni kateter, rane). Učestalost provođenja nadzornih kultura ovisno o lokalnoj prevalenciji bakterija i riziku pacijenta za kolonizaciju. Preporuka je uzeti nadzorne kulture svim pacijentima koji se primaju u JIL, a kod hospitalizacije na druge odjele samo visokorizičnima. Periodično (tjedno) provoditi nadzorne briseve pacijentima sa dužom hospitalizacijom uz visoki rizik za stjecanje kliconoštva.
3. Kontakne mjere opreza: provoditi kod svih koloniziranih pacijenata; medicinsko osoblje bi trebalo nositi rukavice i pregače, skinuti ih nakon kontakta sa pacijentom te provesti higijenu ruku.
4. Izolacija: izdvojiti kolonizirane i zaražene pacijente u izoliranu sobu. Ograničiti (kohortirati) medicinsko osoblje koje brine za pacijenta kako bi se smanjila mogućnost širenja infekcije. Za kolonizirane i zaražene pacijente koristiti medicinsku opremu samo za tog pacijenta (toplomjer, stetoskop, tlakomjer i sl.).
5. Čišćenje pacijentovog okoliša: koristiti deter-gente i dezificijense prema lokalnoj praksi ustanove. Provesti temeljito čišćenje medicinske opreme koju je koristio pacijent. Nakon otpuštanja pacijenta sa CRKP isprazniti sobu i provesti temeljito čišćenje. U slučajevima izbijanja infekcije provesti i UV screening sobe

i medicinske opreme koju je koristio zaraženi pacijent.

6. Antimikrobno upravljanje: programi i intervencije koje će ograničiti prekomjerno korištenje antibiotika te njihov odabir usmjeriti pojedinom pacijentu kako bi se smanjila rezistencija *Klebsiella pneumoniae*.
7. Organizirana administrativna prevencija i kontrola infekcije: iako nema jasnih dokaza za ovu preporuku, autori ovih smjernica smatraju da je bitno osmisliti infrastrukturu kao bazu sprječavanja širenja infekcije, uključujući javno zdravstvo i ekonomske aspekte.

Osim ovih preporuka opisano je još i kupanje pacijenata sa klorheksidin kupkama, kao dio sveukupnih mjera za smanjenje prijenosa infekcije CRKP<sup>15</sup>.

Djelovanjem dvaju povjerenstava pri Ministarstvu zdravlja – Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) i Povjerenstva za prevenciju i kontrolu bolničkih infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi, 2012. godine donesen je nacionalni Naputak za kontrolu širenja KPC sojeva za Republiku Hrvatsku, koji prati smjernice ESCMID-a<sup>34</sup>.

## Liječenje

Ne postoje objavljene smjernice za terapiju koloniziranih pacijenata kao ni za one sa jasnom infekcijom CRKP. Prema nekim istraživanjima u eradikaciji kliconoštva karbapenemaza producirajućih sojeva pokazala se djelotvorna oralna primjena neapsorbirajućih antibiotika na koje su sojevi osjetljivi (gentamicin, kolistin ili oba antibiotika zajedno)<sup>35,36</sup>. Drugi su rezultati konfliktni i ne potvrđuju tezu oralne dekolonizacije. Navedeno bi se moglo koristiti u sprječavanju razvoja infekcija samo u osjetljivih koloniziranih pacijenata (transplantirani, odnosno imunološki suprimirani pacijenti), ali ne i u svrhu sprječavanja



prijenosa bakterija s pacijenta na pacijenta i ukupnog smanjenja incidencije infekcija. Ne postoje ni jasne smjernice za liječenje pacijenata sa klinički manifestnim infekcijama CRKP. Neka su istraživanja pokazala da je u liječenju CRKP infekcija monoterapija povezana sa povećanim stopama mortaliteta u odnosu na kombiniranu terapiju, dok neka ne nalaze značajnog benefita ni smanjenja mortaliteta kod kombinirane terapije<sup>37</sup>. Prema istraživanju Tripodi i suradnika iz 2005. godine, kombinirana terapija koja uključuje rifampicin te kolistin ili neki od karbapenema ima baktericidnu aktivnost unatoč opisanoj rezistenciji na rifampin ili kolistin u monoterapiji<sup>38</sup>. Neka istraživanja opisuju da je postotak izolata *Klebsielle pneumoniae* rezistentnih na kolistin u 2015. i 2016. godini bio viši od 20%<sup>39</sup>. Istraživanje koje je proveo Doi iz 2019. godine navodi novije terapijske mogućnosti. To su ceftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-cilastin-relibaktam, cefiderokol, plazomicin, eravaciklin te fosfomicin, ordiniran intravenski te primijenjen u kombinaciji sa drugim antibiotikom<sup>40</sup>.

Iako su izolati karbapenem rezistentne *Klebsielle pneumoniae* vrlo visoko otporni na karbapeneme, jedan udio njih ima relativno niske minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za karbapeneme, zbog čega se postavlja pitanje mogu li lijekovi iz ove skupine imati ikakav terapijski potencijal protiv karbapenem rezistentnih sojeva. Rezultati ispitivanja na životinjama i podaci o ishodima liječenja pacijenata pokazuju da karbapenemi zadržavaju značajnu in vitro aktivnost protiv karbapenem rezistentnih sojeva *K. pneumoniae*, s MIK-om od približno 4 mg/L. Prema iskustvima kliničara također je utvrđeno da se terapijska učinkovitost karbapenema kod liječenja infekcija uzrokovanih ovim sojevima povećava kad se kombiniraju s drugim aktivnim antibiotikom. Rezultati ispitivanja farmakokinetike i farmakodinamike u humanim studijama u skladu su s gore navedenim opažanjima; velika je vjerojatnost da bi režim produljene infuzije visokih doza

karbapenema postigao 50% vremena iznad MIK za izolate karbapenem rezistentne *K. pneumoniae* s MIK-om do 4 mg/L, čime bi se osiguralo prihvatljivo trajanje i povoljan ishod liječenja<sup>14</sup>.

Za sada ne postoje klinički primjenjivi inhibitori karbapenemaza<sup>41</sup>. Danas se kao lijek izbora kod liječenja kompliciranih infekcija mokraćnog sustava uzrokovanih karbapenem rezistentnom *K. pneumoniae* navodi meropenem/vaborbaktam<sup>2</sup>.

Obzirom na navedeno potrebno je pažljivo pristupiti odabiru terapije kako ne bi dovelo do daljnjeg povećanja rezistencije. Optimalni pristup pacijentu sa CRKP infekcijom je multidisciplinarni, ovisan o kliničkoj slici, baziran na individualiziranom pristupu svakom pacijentu, a najvažniji korak je poduzeti mjere sprječavanja kolonizacije, infekcije te posljedično smanjenja mortaliteta. Kao najbitnija mjera sprječavanja rezistencije mikroorganizama na antibiotike, a time i sprječavanja pojave teških infekcija, navodi se prevencija širenja mikroorganizama u bolnici racionalnom primjenom antibiotika i poduzimanjem mjera sprječavanja širenja infekcije<sup>12</sup>.

## Postupanje nakon hospitalizacije

Prema Naputku za kontrolu širenja KPC sojeva Republike Hrvatske, pri otpustu pacijenata iz bolnice potrebno je uzeti nadzorne uzorke za mikrobiološku obradu (stolica, bris rektuma) na KPC *K. pneumoniae*. U otpusnom pismu treba naglasiti ukoliko je osoba kliconoša. Očekuje se višemjesečno kliconoštvo koje treba kontrolirati jedanput u dva mjeseca do dva uzastopna negativna nalaza<sup>34</sup>.

Prema navedenom Naputku kod kuće nisu potrebne posebne mjere opreza, osim dobre i redovite higijene ruku (osobito nakon korištenja toaleta). Ako u bliskoj obitelji (u istom domaćinstvu) sa pacijentom živi teže imunokopromitirana osoba sa malignim procesima, hemodijalizirani bolesnik, HIV infekcija, primanje visoke doze kortikosteroida,

osoba sa urođenom imunodeficijencijom i sl.) upućeni su potražiti dodatne savjete nadležnog liječnika primarne zdravstvene zaštite. Rublje je potrebno prati na temperaturama + 60 stupnjeva Celzija, a posuđe je dovoljno prati na uobičajen način. Spužvicu za pranje posuđa je potrebno redovitije mijenjati<sup>42</sup>.

Kliconoštvo nije razlog za izbjegavanje smještaja osobe u vlastiti dom ili dom za starije i nemoćne. Ako se osoba premješta u rehabilitacijsku ustanovu, treba joj ograničiti uporabu zajedničkog bazena, a za sve ostale postupke primijeniti uobičajene mjere kontaktne izolacije. Ako je moguće, postupke rehabilitacije treba provoditi u sobi bolesnika, a ako bolesnik mora koristiti zajedničke prostorije nakon odlaska bolesnika treba dezinficirati površine i predmete. Sav pribor koji osoba koristi treba samo toj osobi na upotrebu, a za predmete za koje to nije moguće učiniti treba osigurati dezinfekciju nakon upotrebe<sup>34</sup>.

## Zaključak

Infekcije mokraćnog sustava su jedan od najčešćih problema s kojima se pacijenti javljaju u ordinaciji obiteljske medicine. Danas je u svijetu veliki javnozdravstveni problem visoka stopa rezistencije mikroorganizama na antimikrobne lijekove, a kako bi smanjili razvoj novih visokorezistentnih sojeva, bitno je racionalno primjenjivati antibiotike vodeći se postojećim smjernicama. Osim toga, bitno je naglasiti i važnost mjera prevencije širenja mikroorganizama i posljedičnih infekcija te probira na moguće kliconoštvo multirezistentnim bakterijskim sojevima. Prikazom ovog slučaja htjelo se ukazati i na nužnost suradnje i komunikacije između liječnika različitih specijalnosti, a sve za dobrobit pacijenta i cjelokupnog javnozdravstvenog sustava. Odabirom pravih terapijskih metoda i dobrom međusobnom suradnjom zdravstvenih stručnjaka smanjit ćemo mogućnost selekcije novih

visokorezistentnih mikroorganizama, pozitivno utjecati na troškove unutar zdravstvenog sustava te poboljšati ukupnu kvalitetu života opće populacije.

## KRATICE:

- IMS – Infekcija mokraćnog sustava
- CRE – carbapenem resistant enterobacteriaceae
- CRA – carbapenem resistant acinetobacter
- KPC – Klebsiella pneumoniae carbapenemase
- CRKP – carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae
- JIL – jedinica intezivnog liječenja

## Literatura

1. Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S, i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice. Liječ Vjesn 2009; 131:105–18.
2. Tan X, Pan Q, Mo C, et al. Carbapenems vs alternative antibiotics for the treatment of complicated urinary tract infection: A systematic review and network meta – analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(2):e18769. doi: 10.1097/MD.00000000000018769.
3. Bubonja-Šonje M, Abram M. Globalno širenje bakterija koje proizvode karbapenemaze. *Medicina Fluminensis [Internet]*. 2014;50(2):128-149.
4. Nordmann P, Mariotte S, Naas T, et al. Biochemical properties of a carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:939–46.
5. Mathers A, Cox H, Kitchel B, et al. Molecular dissection of an outbreak of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* reveals intergenus KPC carbapenemase transmission through a promiscuous plasmid. *mBio* 2011;2:204–11.
6. Liu P, Li X, Mei LUO, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: A meta-analysis. *Microb Drug Resist*. 2018 Mar;24(2):190-198. doi: 10.1089/mdr.2017.0061. Epub 2017 Jul 27.
7. Montgomerie JZ, Ota JK. *Klebsiella Bacteremia*. *Arch Intern Med*. 1980;140(4):525–527.
8. Meatherall BL, Gregson D, Ross T, et al. Incidence,

- Risk Factors, and Outcomes of *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Am J Med.* 2009 Sep;122(9):866-73. doi:10.1016/j.amjmed.2009.03.034.
9. Schroll C, Barken K B, Krogfelt K A, and Struve C. (2010). Role of type 1 and type 3 fimbriae in *Klebsiella pneumoniae* biofilm formation. *BMC Microbiol.* 2010 Jun 23;10:179. doi: 10.1186/1471-2180-10-179.
  10. Singh KP, Li G, Mitrani-Gold FS, et al. Systematic review and meta – analysis of antimicrobial treatment effect estimation in complicated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Nov;57(11):5284-90. doi: 10.1128/AAC.01257-13. Epub 2013 Aug 12.
  11. Jiao Y, Qin Y, Liu J, et al. Risk factors for carbapenem – resistant *Klebsiella pneumoniae* infection / colonization and predictors of mortality: a retrospective study. *Pathog Glob Health.* 2015 Mar;109(2):68-74. doi: 10.1179/204773215Y.0000000004. Epub 2015 Feb 24.
  12. Akgul F, Bozkurt I, Sunbul M, et al. Risk factors and mortality in the carbapenem – resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: case control study. *Pathog Glob Health.* 2016;110(7-8):321-325. Epub 2016.
  13. Lee CR, Lee JH, Park KS, et al. Antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, hypervirulence – associated determinants and resistance mechanism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 Nov 21;7:483. doi: 10.3389/fcimb.2017.00483. eCollection 2017.
  14. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase – producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect.* 2011 Aug;17(8):1135-41. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03553.x. Epub 2011.
  15. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer S J, et al. 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 (Suppl. 1): 1– 55.
  16. Bedenic B, Mazzariol A, Plecko V, et al. 2012. First report of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Croatia. *J Chemother.* 24:237-9.
  17. Tambić Andrašević A, Jelić M, Gužvinec M, et al (2012). Rezistentne enterobakterije u Hrvatskoj - uloga praćenja rezistencije na antibiotike na nacionalnoj razini. *Infektol Glas* 32:45-52.
  18. Falagas ME, Tansarli G S, Karageorgopoulos D E, and Vardakas K Z. 2014. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg.Infect.Dis.* 20:1170-1175.
  19. Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:4.
  20. Kritsotakis EL, Tsioutis C, Roumelaki M, et al. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case–control study. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jun;66(6):1383-91.
  21. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014 Apr;78(4):443-8.
  22. Tofteland S, Naseer U, Lislevand JH, et al. A long-term low-frequency hospital outbreak of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* involving Intergenous plasmid diffusion and a persisting environmental reservoir. *PLoS One.* 2013;8(3):e59015.
  23. Lowe C, Willey B, O’Shaughnessy A, et al. Outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella oxytoca* infections associated with contaminated handwashing sinks(1). *Emerg Infect Dis.* 2012;18(8):1242–1247.
  24. de Jong E HJ, Hilken MGEC, Loeffen FLA, et al. (2012) A prolonged outbreak of an extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* (EKP) on an ICU due to contamination of sinks. In: Oral presentation of the Twenty-second European Congress of Clinical Microbiology and infectious Diseases, London, E16 1XL, UK. Oral presentation O-124. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 4002 Basel, Switzerland.
  25. Basso M, Zago D, Pozetto I, et al. Intrahospital acquisition of colonization and infection by *Klebsiella pneumoniae* strains producing carbapenemases and carriage evolution: A longitudinal analysis in an Italian teaching hospital from January 2017 to August 2019. *In J of Inf Dis*; vol 92; P81-88.
  26. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 20, Issue 12, 1357 – 1362.
  27. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors *Clinical Microbiology Reviews* Oct 1998, 11 (4) 589-603.

28. Zhao ZC, Xu XH, Liu MB, et al. 2014. Fecal carriage of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in Chinese university hospital. *Am J Infect Control* 42:e61-e64.
29. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. 2012. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonisation upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother* 67:2976-2981.
30. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, et al. Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of *Klebsiella pneumoniae* Infection in Intensive Care Patients. *Clin Infect Dis* 2017;65(2):208–215.
31. Kiddee A, Assawatheptawee K, Na-Udom A, et al. Risk factors for gastrointestinal colonisation and acquisition of carbapenem-resistant gram-negative bacteria among patients in intensive care units in Thailand. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jul 27;62(8).
32. Sypsa V, Psychogiou M, Bouzala GA, et al. Transmission dynamics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and anticipated impact of infection control strategies in a surgical unit. *PloS One* 2012;7, e41068.
33. Gagliotti C, Ciccarese V, Sarti M, et al. Active surveillance for asymptomatic carriers of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital setting. *J Hosp Infect* 2013;83:330e2.
34. ISKRA. Povjerenstvo za sprječavanje i suzbijanje bolničkih infekcija [Internet]. Zagreb; Ministarstvo zdravlja RH. Naputak za kontrolu širenja KPC *Klebsiella pneumoniae*. Dostupno na: [http:// www.bolnica-zadar.hr/djelatnici.html](http://www.bolnica-zadar.hr/djelatnici.html).
35. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:14–9.122.
36. Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, et al. Eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial. *Am J Infect Control* 2013;41:1167–72.
37. Bassetti, M. et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 24, Issue 2, 133 – 144.
38. Tripodi MF, Durante-Mangoni E, Fortunato R, et al. Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam/ampicillin alone or in combination against epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 carbapenemases. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Dec;30(6):537-40. Epub 2007 Sep 11.
39. Bartolini A, Basso M, Franchin E, et al. Prevalence, molecular epidemiology and intra-hospital acquisition of *Klebsiella pneumoniae* strains producing carbapenemases in an Italian teaching hospital from January 2015 to September 2016. *Int J Infect Dis*. 2017 Jun;59:103-109. doi: 10.1016/j.ijid.2017.04.007. Epub 2017 Apr 12.
40. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13;69(Supplement\_7):S565-S575.
41. Bedenić B, Sardelić S, Vranić-Ladavac M, i sur. Karbapenemaze Gram – negativnih bakterija. *Liječ Vjesn* 2014;136:94–103.
42. Informativni letak za bolesnike, članove njihovih obitelji i njegovatelje Karbapenem rezistentne enterobakterije. Dostupno na [www.kbco.hr](http://www.kbco.hr).