

Opcje terapeutyczne w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie produkujące metalo- β -laktamazy (MBL)

Therapeutic options in the treatment of infections caused by Metallo- β -Lactamase (MBL) – producing bacteria

Monika Kuchnicka-Rochna¹, Sławomir Wileński^{2,3}

¹ Dział Farmacji Szpitalnej, Zespół Opieki Zdrowotnej w Brodnicy

² Apteka Szpitalna Centrum Onkologii im. Prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

³ Katedra Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Zakażenia wywołane przez bakterie produkujące metalo- β -laktamazy (MBL) mogą stanowić istotne wyzwanie terapeutyczne ze względu na wysoką oporność drobnoustrojów na większość β -laktamów, w tym karbapenemy. Celem niniejszego artykułu jest przegląd aktualnych strategii terapeutycznych dostępnych w leczeniu infekcji związanych z obecnością szczepów bakterii produkujących MBL, ze szczególnym uwzględnieniem nowych połączeń β -laktamów z inhibitorami β -laktamaz, a także antybiotyków takich jak cefiderokol, kolistyna, plazomycyna czy fosfomycyna. (*Farm Współ* 2026; 19: 42-51) doi: 10.53139/FW.20261908

Słowa kluczowe: MBL, oporność na antybiotyki, Enterobacterales

Abstract

Infections caused by metallo- β -lactamase (MBL)-producing bacteria may represent a significant therapeutic challenge due to their high resistance to most β -lactam antibiotics, including carbapenems. This article provides an overview of current therapeutic strategies for treating infections caused by MBL-producing bacteria, with particular emphasis on novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations and antibiotics such as cefiderocol, colistin, plazomicin, and fosfomycin. (*Farm Współ* 2026; 19: 42-51) doi: 10.53139/FW.20261908

Keywords: MBL, antibiotic resistance, Enterobacterales

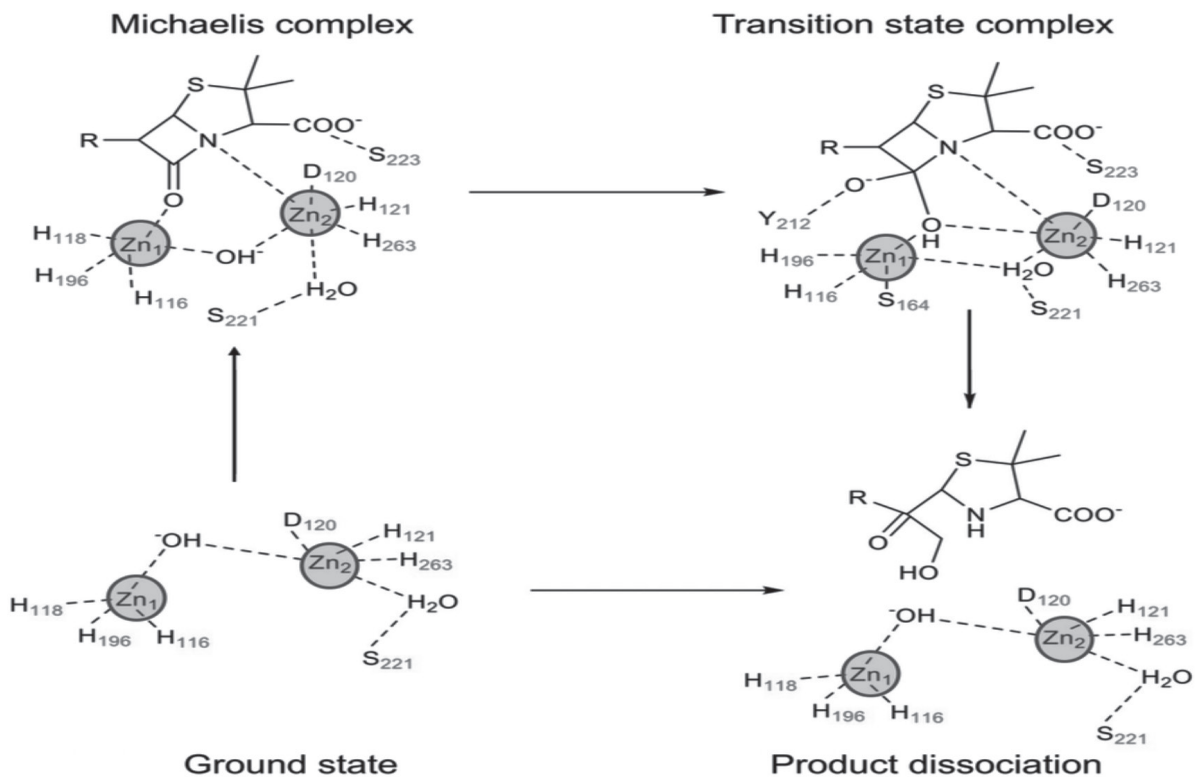
Wstęp

Karbapenemazy to enzymy bakteryjne należące do klasy β -laktamaz, których podstawową funkcją jest hydroliza pierścienia β -laktamowego w cząsteczkach antybiotyków β -laktamowych. Proces ten skutkuje utratą aktywności przeciwbakteryjnej tych związków. Zgodnie z klasyfikacją Amblera, β -laktamazy dzieli się na cztery klasy (A–D) [1], spośród których klasa B obejmuje metalo- β -laktamazy (MBL). Enzymy te wymagają do swojego działania obecności jonów metali przejściowych – przede wszystkim jonów cynku (Zn^{2+}) w centrum aktywnym.

MBL to enzymy o budowie pojedynczej domeny

globularnej, w której znajdują się dwa kluczowe miejsca wiążące jony cynku. Pierwsze z nich ($Zn1$) tworzy kompleks koordynacyjny z substratem, czyli cząsteczką antybiotyku, natomiast drugie ($Zn2$) bierze udział w aktywacji cząsteczki wody niezbędnej do rozerwania wiązania amidowego w pierścieniu β -laktamowym. MBL hydrolizuje wiązanie amidowe w pierścieniu β -laktamowym poprzez mechanizm aktywowanej nukleofilowej hydrolizy [1], co prowadzi do inaktywacji cząsteczki leku (rycina 1) [2].

W obrębie MBL klasy B1 do najczęściej identyfikowanych należą: NDM (ang. *New Delhi metallo- β -lactamase*), występująca powszechnie w Azji, Europie



Rycina 1. Cykl katalityczny metalo-β-laktamazy L1 [2]
 Figure 1. Catalytic cycle of L1 metalloβlactamase [2]

Tabela I. Podział podklas metalo-β-laktamaz klasy B [4]
 Table I. Classification of subclasses of class B Metallo-β-Lactamases [4]

Cecha	B1	B2	B3
Liczba jonów Zn ²⁺	2	1	1 lub 2
Cechy aktywnego miejsca	Zn1 i Zn2 w ustalonych miejscach, z His/Asp	Tylko Zn1 – koordynacja z His i Asn	Różne – His, Cys, Asp
Przykłady enzymów	NDM, VIM, IMP, SPM	CphA, ImiS	L1, GOB, FEZ-1
Hydroliza karbapenemów	+++	++++ (wysoka specyficzność)	++ lub +++ (różna)
Wrażliwość na EDTA	Tak	Tak	Tak lub częściowo
Znaczenie kliniczne	Bardzo wysokie	Ograniczone (raczej środowiskowe)	Głównie środowiskowe
Różnice strukturalne	Zachowany fałd αβ/βα; Zn ²⁺ blisko siebie	Fałd podobny, ale tylko jeden Zn ²⁺	Fałd αβ/βα – większa różnorodność

i Ameryce, VIM (ang. *Verona integron-encoded metallo-β-lactamase*), szeroko rozpowszechniona w szpitalach Europy oraz Ameryki Południowej; oraz IMP (ang. *Imipenemase*), niegdyś dominująca w Azji, obecnie izolowana rzadziej (tabela I).

Metallo-β-laktamazy skutecznie hydrolizują penicyliny, cefalosporyny i karbapenemy. Istotnym problemem klinicznym pozostaje ich niewrażliwość na klasyczne inhibitory β-laktamaz, takie jak kwas klawulanowy, tazobaktam czy awibaktam, które nie

są w stanie wiązać się z cynkowym centrum aktywnym enzymu. Obiecujące wyniki wykazują natomiast kombinacje oparte na inhibitorach niebędących β -laktamami, jak taniborbaktam – związek boronowy będący w fazie badań klinicznych – oraz podejścia oparte na tzw. obejściu substratowym, np. skojarzenie aztreonamu z awibaktamem [1].

Szczepy produkujące MBL stanowią istotne zagrożenie nie tylko dla dorosłych pacjentów, lecz także dla noworodków, u których mogą prowadzić do ciężkiej sepsy, obciążonej wysoką śmiertelnością. W latach 2018-2022 zaobserwowano dynamiczny wzrost liczby izolowanych szczepów bakterii wytwarzających MBL [2]. Zjawisko to dotyczy zwłaszcza pałeczek Gram-ujemnych odpowiedzialnych za zakażenia szpitalne i stanowi poważne zagrożenie dla skuteczności leczenia karbapenemami. W rezultacie rośnie liczba zakażeń trudnych do leczenia, o wysokiej śmiertelności, szczególnie w populacji pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii [3].

Materiał i metody

Celem niniejszego opracowania była analiza dostępnych danych dotyczących skutecznych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczepy *Enterobacterales* produkujące MBL. Szczególną uwagę poświęcono wynikom badań klinicznych, danym farmakokinetycznym oraz obowiązującym rekomendacjom eksperckim i wytycznym towarzystw naukowych.

Przegląd literatury przeprowadzono w bazach PubMed, Cochrane Library oraz Google Scholar, obejmując artykuły opublikowane między styczniem 2018 r. a lipcem 2025 r. W wyszukiwaniu zastosowano następujące słowa kluczowe: MBL-producing *Enterobacterales*, NDM, VIM, IMP, aztreonam-avibactam, cefiderocol, polymyxins, fosfomicyn, MBL epidemiology, MBL treatment. Uwzględniano wyłącznie artykuły opublikowane w języku angielskim lub polskim, w recenzowanych czasopismach naukowych, zawierające dane kliniczne odnoszące się do terapii zakażeń spowodowanych przez szczepy MBL+.

Spśród analizowanych pozycji wybrano ostatecznie 14 publikacji spełniających określone kryteria włączenia: (1) opis badań klinicznych lub studiów przypadków obejmujących pacjentów zakażonych szczepami *Enterobacterales* wytwarzającymi MBL; (2) obecność danych mikrobiologicznych (m.in. wartości MIC i zakres aktywności antybiotyków); (3) zastosowa-

nie terapii z użyciem nowych związków lub kombinacji antybiotyków z inhibitorami β -laktamaz. Z analizy wyłączono publikacje przeglądowe, które nie zawierały danych klinicznych, oraz badania ograniczające się do szczepów nieprodukujących metalo- β -laktamaz.

Zgromadzone dane poddano analizie pod kątem skuteczności klinicznej (rozumianej jako poprawa stanu pacjenta lub eradykacja mikrobiologiczna), wskaźników śmiertelności, wartości MIC oraz rekomendowanych schematów dawkowania. Dodatkowo uwzględniono aktualne wytyczne międzynarodowych towarzystw naukowych, takich jak IDSA (Infectious Diseases Society of America) czy ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), a także krajowe rekomendacje opracowane przez Narodowy Instytut Leków (NIL), odnoszące się do postępowania w zakażeniach wywołanych przez szczepy MBL+.

Opcje terapeutyczne

Aztreonam/awibaktam

Połączenie aztreonamu z awibaktamem (ATM/AVI) stanowi obecnie jedną z najbardziej obiecujących strategii terapeutycznych w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczepy *Enterobacterales* produkujące metalo- β -laktamazy (MBL). Preparat złożony ATM/AVI (Emblaveo) został zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (EMA) do leczenia zakażeń wywołanych przez drobnoustroje MBL+ [6].

Mechanizm działania tej kombinacji leków opiera się na efekcie synergii: aztreonam jako jedyny β -laktam jest odporny na hydrolizę przez enzymy klasy B (MBL), natomiast awibaktam skutecznie hamuje β -laktamazy klasy A, C oraz wybrane enzymy klasy D, przywracając tym samym aktywność aztreonamu wobec szczepów opornych. Aztreonam, w przeciwieństwie do penicylin, cefalosporyn i karbapenemów, nie posiada odpowiednich grup funkcyjnych umożliwiających wiązanie z centrum aktywnym MBL, przez co nie jest efektywnie rozpoznawany ani rozkładany przez enzym (mechanizm obejścia substratowego) [6].

Skuteczność kliniczną ATM/AVI oceniono w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy III: REVISIT i ASSEMBLE.

Badanie REVISIT

REVISIT było wieloośrodkowym, otwartym badaniem III fazy z centralną oceną efektów klinicznych. Badanie przeprowadzono u dorosłych pacjentów hospi-

talizowanych z powodu zakażeń takich jak powikłane zakażenia wewnątrzbrzusne (cIAI) czy zapalenie płuc związane z wentylacją (HAP/VAP). Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy ATM/AVI (z opcjonalnym metronidazolem) lub meropenemu (z opcjonalną kolistyną). W sumie włączono 422 pacjentów (ATM/AVI: n = 282, meropenem: n = 140).

W populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) odsetek odpowiedzi wynosił 68,4% w grupie ATM/AVI i 65,7% w grupie meropenemu. Analiza podgrup wykazała korzystniejsze wyniki dla ATM/AVI pod względem 28-dniowej śmiertelności, zwłaszcza u pacjentów z HAP/VAP (11% vs 19%). Preparat wykazywał również korzystny profil bezpieczeństwa, bez istotnych działań niepożądanych [7].

Badanie ASSEMBLE

Równolegle prowadzono mniejsze badanie ASSEMBLE, skupione wyłącznie na pacjentach z zakażeniami wywołanymi przez bakterie Gram-ujemne produkujące MBL, w tym NDM, VIM i IMP. Było to badanie prospektywne, otwarte i randomizowane (2:1), w którym porównywano ATM/AVI z najlepszą dostępną terapią (BAT). Łącznie włączono 15 pacjentów – 12 w grupie ATM/AVI i 3 w BAT.

Pomimo niewielkiej liczebności próby, odnotowano korzystne trendy: wyleczenie osiągnięto u 41,7% pacjentów otrzymujących ATM/AVI, podczas gdy w grupie BAT nie uzyskano wyleczeń. Śmiertelność 28-dniowa wyniosła odpowiednio 8,3% w grupie ATM/AVI i 33,3% w BAT. Nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ATM/AVI. Ze względu na ograniczoną moc

statystyczną, wyniki mają charakter wstępny i nie pozwalają na wyciąganie jednoznacznych wniosków, sugerują jednak korzystny efekt leczenia. Niemniej, potrzebne są dalsze dane, by potwierdzić skuteczność tej opcji terapeutycznej [8].

W świetle dostępnych danych, ATM/AVI stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne, w tym szczepy MBL(+), szczególnie w przypadkach, gdy dostępne możliwości leczenia są ograniczone. W tabeli II porównano badanie REVISIT i ASSEMBLE. Wyniki badań REVISIT i ASSEMBLE wzajemnie się uzupełniają: pierwsze dostarcza szerokiego materiału porównawczego, natomiast drugie – wstępnych obserwacji skuteczności w populacji [7,8].

Cefiderokol

Cefiderokol to nowoczesny antybiotyk β -laktamowy z grupy cefalosporyn, należący do tzw. sideroforów – związków zdolnych do aktywnego pozyskiwania żelaza z otoczenia. Został opracowany z myślą o leczeniu zakażeń wywołanych przez wielolekooporne bakterie Gram-ujemne, w tym szczepy produkujące metalo- β -laktamazy (MBL). Mechanizm jego działania opiera się na „mechanizmie trojańskiego konia”: cząsteczka leku wnika do wnętrza komórki bakteryjnej dzięki wykorzystaniu systemów transportu żelaza, po czym wiąże się z białkami PBP (ang. *penicillin-binding proteins*), prowadząc do zahamowania syntezy ściany komórkowej [9,10].

Na szczególną uwagę zasługuje jego stabilność w obecności wszystkich głównych klas β -laktamaz – w tym także enzymów klasy B, takich jak MBL

Tabela II. Porównanie badań REVISIT i ASSEMBLE dotyczących skuteczności ATM/AVI

Table II. Comparison of the REVISIT and ASSEMBLE studies on the efficacy of ATM/AVI

Parametr	REVISIT	ASSEMBLE
Faza	III	III
Typ badania	Otwarte, randomizowane, wielonarodowe	Otwarte, randomizowane, wielonarodowe
Populacja	cIAI, HAP/VAP (patogeny wielolekooporne)	Różne zakażenia wyłącznie MBL(+)
Grupa ATM/AVI (n)	282	12
Grupa porównawcza	Meropenem (n=140)	BAT (najlepsza dostępna terapia, n=3)
Kliniczne wyleczenie	68,4% (ATM/AVI) vs 65,7% (M)	41,7% (ATM/AVI) vs 0% (BAT)
Śmiertelność 28-dniowa	4% (ATM/AVI) vs 7% (Meropenem)	8,3% (ATM/AVI) vs 33,3% (BAT)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Brak istotnych zdarzeń	Brak zdarzeń związanych z ATM/AVI
Ograniczenia	Niewielka liczba zakażeń MBL(+)	Bardzo mała grupa, brak mocy statystycznej

– co zostało potwierdzone w licznych badaniach *in vitro*. Jedno z największych z nich, przeprowadzone przez Kazmierczaka i wsp., objęło 1272 izolaty *Enterobacterales* niewrażliwe na karbapenemy. W tej grupie aż 313 szczepów (24,6%) produkowało karbapenemazy, z czego 96 (7,5%) zawierało geny kodujące MBL, takie jak NDM czy VIM [10]. Dla tych szczepów wartość MIC₉₀ (minimalne stężenie hamujące dla 90% szczepów) wynosiła ≤2 mg/L, co sugeruje wysoką aktywność cefiderokolu wobec tej grupy patogenów [10].

W tym samym badaniu wykazano również skuteczność cefiderokolu wobec innych opornych drobnoustrojów, w tym *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, co czyni go potencjalnym kandydatem do zastosowania w terapii empirycznej lub skojarzonej – szczególnie w zakażeniach mieszanych lub o niejednoznacznej etiologii.

Zalecany schemat dawkowania cefiderokolu u pacjentów z prawidłową funkcją nerek wynosi 2 g co 8 godzin, podawane w postaci 3-godzinnej wlewu dożylnego [10,11]. W dostępnych analizach przypadków i przeglądach systematycznych skuteczność kliniczna i mikrobiologiczna tego leku w zakażeniach wywołanych przez MBL+ *Enterobacterales* oceniana jest na poziomie ≥70% [10,12].

Zarówno europejskie wytyczne ESCMID, jak i amerykańskie IDSA zalecają cefiderokol jako jedną z preferowanych opcji terapeutycznych w leczeniu zakażeń powodowanych przez szczepy produkujące metalo-β-laktamazy – zwłaszcza tam, gdzie inne możliwości terapeutyczne są ograniczone.

Polimyksyny (kolistyna i polimyksyna B)

Polimyksyny – w tym kolistyna (polimyksyna E) oraz polimyksyna B – należą do grupy antybiotyków peptydowych wykazujących działanie bakteriobójcze wobec szerokiego spektrum wielolekoopornych patogenów Gram-ujemnych. Ich mechanizm działania polega na oddziaływaniu z lipidami błony zewnętrznej bakterii, co skutkuje zaburzeniem jej integralności i w konsekwencji prowadzi do lizy komórki. W kontekście zakażeń wywoływanych przez szczepy produkujące metalo-β-laktamazy (MBL+), polimyksyny mogą stanowić jedno z dostępnych rozwiązań terapeutycznych – najczęściej w ramach terapii skojarzonej lub w sytuacjach ograniczonego wyboru metod leczenia [13].

Z danych opublikowanych przez Zamri i wsp. (2025) wynika, że skuteczność kolistyny może być znacznie zróżnicowana w zależności od pacjenta,

głównie z powodu dużej zmienności farmakokinetycznej. Szczególnie u chorych w stanie krytycznym wskazane jest prowadzenie terapii monitorowanej stężeniami leku (TDM). Nawet przy zastosowaniu standardowych dawek, tylko u części pacjentów osiągnano docelowe wartości fAUC/MIC (stosunek pola pod krzywą stężenia wolnej frakcji leku w czasie (fAUC) do minimalnego stężenia hamującego (MIC) dla danego patogenu), co może mieć istotny wpływ na skuteczność kliniczną [13].

W metaanalizach oceniających leczenie zakażeń MBL(+) wykazano, że terapia skojarzona (np. kolistyna z meropenemem lub fosfomycyną) jest istotnie skuteczniejsza niż monoterapia. Pomimo tego, odsetek śmiertelności wśród pacjentów otrzymujących kolistynę pozostaje wysoki – waha się od 30% do 50%, zależnie od typu infekcji i wrażliwości patogenu. Leczenie tym antybiotykiem wiąże się ponadto z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych – szczególnie nefrotoksyczności, która może wystąpić nawet u połowy leczonych pacjentów [12,13].

Polimyksyna B, w odróżnieniu od kolistyny, jest podawana w postaci aktywnej i nie wymaga przekształcenia w organizmie, co może przekładać się na bardziej przewidywalne stężenia terapeutyczne i potencjalnie niższe ryzyko niepowodzenia farmakokinetycznego. Z tego względu w niektórych ośrodkach polimyksyna B bywa preferowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczepy MBL(+) [13].

Zarówno wytyczne ESCMID, jak i krajowe rekomendacje Narodowego Instytutu Leków podkreślają, że polimyksyny powinny się stosować jedynie w sytuacji, braku skutecznych alternatyw terapeutycznych. Wskazana jest przy tym terapia skojarzona oraz ściśle monitorowanie efektów leczenia – zwłaszcza gdy mamy do czynienia z ciężkimi zakażeniami wywołanymi przez szczepy MBL+ *Enterobacterales* [5,12,13].

Warto również podkreślić, że w Polsce dostępna jest wyłącznie kolistyna w postaci kolistymetanu sodowego (CMS) – związku będącego prolekiem, który musi zostać przekształcony do postaci aktywnej. Dawki stosowane w polskich ośrodkach są zwykle przeliczane na ekwiwalent czystej kolistyny (ang. *colistin base activity*, CBA), co może prowadzić do nieporozumień przy korzystaniu z angielskich źródeł, gdzie jednostki dawkowania często odnoszą się bezpośrednio do substancji aktywnej. Takie różnice w nomenklaturze mogą skutkować błędami dawkowania – zarówno niedoleczeniem, jak i ryzykiem przedawkowania – dlatego

interpretacja międzynarodowych wytycznych powinna odbywać się z dużą ostrożnością [11].

W Stanach Zjednoczonych dostępne są również preparaty umożliwiające dokanałowe podanie kolistyny, m.in. w terapii zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych. W Polsce ta droga nie jest rutynowo stosowana z uwagi na brak preparatów zarejestrowanych do takiego zastosowania [11].

Dodatkowo, warto podkreślić, że polimyksyna B nie jest obecnie dostępna na rynku polskim, co istotnie ogranicza spektrum możliwych opcji terapeutycznych w zakażeniach wywołanych przez wielolekooporne szczepy Gram-ujemne, w tym bakterie produkujące MBL.

Fosfomycyna

Fosfomycyna to antybiotyk o wyjątkowym mechanizmie działania, odmiennym od większości powszechnie stosowanych leków przeciwbakteryjnych. Działa poprzez hamowanie enzymu MurA (enolpirogonianotransferazy), który katalizuje pierwszy etap biosyntezy peptydoglikanu – kluczowego składnika ściany komórkowej bakterii. Zablokowanie tego procesu prowadzi do zahamowania wzrostu i śmierci komórki bakteryjnej [14].

Lek ten wykazuje aktywność wobec szerokiego zakresu pałeczek Gram-ujemnych, w tym wybranych szczepów *Enterobacterales* produkujących metalo- β -laktamazy (MBL). Szczególnie obiecujące wyniki uzyskiwano przy stosowaniu fosfomycyny w ramach terapii skojarzonej. Zarówno wytyczne Narodowego Instytutu Leków (2023), jak i rekomendacje ESCMID (2022) wskazują na możliwość jej zastosowania jako składnika leczenia skojarzonego infekcji MBL(+), zwłaszcza zakażeń układu moczowego oraz infekcji tkanek miękkich [5,12].

Kombinacje fosfomycyny z innymi antybiotykami – takimi jak karbapenemy, kolistyna czy aminoglikozydy – mogą zwiększać skuteczność terapeutyczną i ograniczać ryzyko rozwoju oporności nabytej. W wielu analizach klinicznych wskazuje się, że stosowanie fosfomycyny w monoterapii, szczególnie u pacjentów z ciężkimi zakażeniami o etiologii szpitalnej, powoduje istotnie wyższe ryzyko niepowodzenia leczenia oraz selekcję szczepów opornych [14].

W codziennej praktyce klinicznej stosowana jest przede wszystkim dożylna postać leku – fosfomycyna disodowa – która pozwala na uzyskanie wysokich stężeń terapeutycznych zarówno w osoczu, jak i w tkan-

kach [14]. Typowy schemat dawkowania obejmuje 4-8 g co 6 do 8 godzin, w zależności od ciężkości zakażenia i funkcji nerek pacjenta. Należy jednak podkreślić, że farmakokinetyka fosfomycyny cechuje się dużą zmiennością osobniczą, a ze względu na ograniczoną liczbę badań PK/PD nie sformułowano dotąd jednoznacznych wytycznych dotyczących jej optymalnego dawkowania w zakażeniach o etiologii MBL(+) [14].

W literaturze odnotowano również zastosowanie fosfomycyny w leczeniu noworodków, zwłaszcza w terapii zakażeń wywołanych przez wielolekooporne szczepy Gram-ujemne, w tym MBL+ *Enterobacterales*. Jej potencjalną przydatność kliniczną w leczeniu sepsy u noworodków omówili Poggi i Dani w systematycznym przeglądzie badań, podkreślając rolę fosfomycyny jako elementu terapii skojarzonej [3].

Inne opcje terapeutyczne

W związku z ograniczonymi możliwościami leczenia zakażeń powodowanych przez szczepy *Enterobacterales* produkujące metalo- β -laktamazy (MBL), w ramach badań naukowych trwają poszukiwania nowych strategii terapeutycznych. Jedną z badanych opcji jest próba wykorzystania cząsteczek zdolnych do bezpośredniego hamowania aktywności tych enzymów. Największe nadzieje budzą tzw. inhibitory metalo- β -laktamaz (MBLi), które mogą w przyszłości stanowić skuteczne uzupełnienie terapii β -laktamami poprzez przywrócenie ich aktywności wobec opornych szczepów.

Wśród cząsteczek badanych, najbardziej obiecujące wydają się być:

- Taniborbaktam – nowy inhibitor β -laktamaz klasy A, C i D, wykazujący również aktywność wobec wybranych enzymów klasy B. Badania *in vitro* sugerują jego skuteczność w połączeniu z cefepimem wobec szczepów NDM-1(+), przy czym aktywność względem MBL typu VIM i IMP pozostaje ograniczona [15].
- Zidebaktam – wykazuje podwójny mechanizm działania: hamuje β -laktamazy i jednocześnie wiąże się z PBP2. Połączony z cefepimem wykazuje aktywność wobec niektórych szczepów MBL(+), w tym NDM i VIM, co potwierdzają niskie wartości MIC w badaniach laboratoryjnych [16].
- Nacubaktam – inhibitor β -laktamaz klasy A i C, testowany w skojarzeniu z meropenemem. Choć nie hamuje bezpośrednio enzymów MBL, może wzmacniać skuteczność leczenia w terapii łączonej [16].

Mimo korzystnych wyników badań *in vitro*, większość z tych cząsteczek nadal znajduje się na etapie badań klinicznych i nie została jeszcze zatwierdzona do rutynowego stosowania.

W niektórych przypadkach klinicznych, szczególnie w sytuacjach braku alternatyw, podejmowane są próby leczenia *off-label* z wykorzystaniem mniej konwencjonalnych schematów. Przykładem może być skojarzenie fosfomycyny z ceftazydymem/awibaktamem lub zastosowanie plazomycyny – aminoglikozydu nowej generacji, wykazującego aktywność wobec szczepów opornych na klasyczne aminoglikozydy, takie jak gentamycyna czy amikacyna. Plazomycyna może okazać się szczególnie użyteczna w leczeniu zakażeń układu moczowego spowodowanych przez szczepy MBL(+), zwłaszcza u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie aminoglikozydami było nieskuteczne [13].

Ponadto, lek ten znajduje zastosowanie w populacji pediatrycznej i u noworodków. Jak wykazali Poggi i Dani (2023) w przeglądzie systematycznym poświęconym terapii sepsy noworodków, plazomycyna może być cenną opcją terapeutyczną w tej grupie, zwłaszcza w leczeniu infekcji wywołanych przez szczepy produkujące karbapenemazy. Jej korzystny profil farmakokinetyczny i aktywność wobec patogenów wielolekoopornych wspierają jej potencjalne zastosowanie [3]. Do chwili obecnej plazomycyna nie została dopuszczona do obrotu ani w Polsce, ani w żadnym kraju Unii Europejskiej.

Jednym z najnowszych i najbardziej zaawansowanych kierunków badań jest opracowanie dynamicznie chiralnych kwasów fosfonowych jako inhibitorów MBL. Związki te zostały zaprojektowane tak, aby dopasowywać swój kształt do struktury centrum aktywnego metalo- β -laktamazy, co umożliwia precyzyjne wiązanie się z enzymami takimi jak NDM-1, VIM-2 czy IMP-1. Badania strukturalne i analizy aktywności biologicznej wykazały, że wybrane analogi z tej grupy skutecznie wiążą jony cynku w centrum aktywnym enzymu i hamują jego działanie w stężeniach mikromolarnych. Obecnie pozostają one w fazie przedklinicznej, lecz ich rozwój może zaowocować nową generacją leków do terapii skojarzonej zakażeń wywołanych przez szczepy MBL(+) [15].

Przyszłość leczenia zakażeń MBL(+) w dużej mierze zależy od powodzenia prowadzonych badań nad nowymi cząsteczkami oraz potwierdzenia ich skuteczności w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów zakażonych szczepami NDM, VIM i IMP.

Profilaktyka antybakteryjna przy nosicielstwie szczepów MBL

Nosicielstwo szczepów *Enterobacterales* wytwarzających metalo- β -laktamazy (MBL) stanowi poważny czynnik ryzyka rozwoju zakażeń szpitalnych o ciężkim przebiegu, zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii, poddawanych zabiegom chirurgicznym lub transplantacjom. W takich sytuacjach decyzja o wdrożeniu profilaktyki antybiotykowej powinna być każdorazowo podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem wyników wcześniejszych posiewów oraz lokalnego profilu oporności drobnoustrojów.

Zgodnie z wytycznymi ESCMID/EUCIC z 2023 roku, standardowe schematy profilaktyki okołoperacyjnej mogą wymagać modyfikacji u pacjentów skolonizowanych szczepami MBL(+), szczególnie jeśli planowany jest zabieg obarczony wysokim ryzykiem infekcji – jak operacje w obrębie jelita grubego, transplantacje narządów litych czy zabiegi wszczepiania protez. Ekspertki podkreślają, że wdrożenie celowanej profilaktyki, opartej na wynikach wcześniejszych badań mikrobiologicznych, może istotnie zmniejszyć częstość powikłań infekcyjnych [17].

Powyższe rekomendacje są zgodne z przedstawionymi przez prof. Hryniowicz i wsp. w 2023 roku, w których zwrócono uwagę na konieczność indywidualizacji profilaktyki na podstawie badań przesiewowych oraz ogólnego ryzyka epidemiologicznego. W przypadku potwierdzenia obecności szczepów MBL+ i konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, warto rozważyć możliwość zastosowania alternatywnych schematów, np. opartych na cefiderokolu lub innych nowoczesnych β -laktamach aktywnych wobec patogenów wielolekoopornych. Każdorazowo decyzja powinna być podjęta z uwzględnieniem lokalnych warunków epidemiologicznych przez zespół interdyscyplinarny [5,17].

Ważnym elementem skutecznej profilaktyki jest również wdrożenie działań nefarmakologicznych, obejmujących m.in. aktywny nadzór mikrobiologiczny (np. badania przesiewowe), izolację kontaktową pacjentów skolonizowanych, skuteczną dezynfekcję środowiska oraz edukację personelu i pacjentów w zakresie ograniczania transmisji drobnoustrojów [4,11].

Profilaktyka zakażeń wywołanych przez wielolekooporne patogeny ma szczególne znaczenie zwłaszcza u osób z obniżoną odpornością lub cierpiących na przewlekłe choroby układu oddechowego. Przykładem

dobrze udokumentowanej strategii profilaktycznej są schematy stosowane u chorych na mukowiscydozę, u których często dochodzi do kolonizacji dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa*.

W sytuacji wykrycia nosicielstwa lub wczesnej infekcji tym patogenem wdraża się terapię eradykacyjną, zazwyczaj opartą na leczeniu wziewnym z wykorzystaniem tobramycyny, kolistyny lub aztreonamu. Często uzupełnia się ją krótkoterminową terapią ogólnoustrojową, np. cyprofloksacyną lub ceftazydymem. Celem takich działań jest ograniczenie ryzyka przekształcenia infekcji w przewlekłą kolonizację, która znacząco utrudnia leczenie i pogarsza rokowanie. Należy jednak mieć na uwadze, że skuteczność poszczególnych schematów może być różna – zależy od lokalnych profili oporności oraz indywidualnych cech pacjenta [18].

W tabeli III zestawiono aktualne rekomendacje dotyczące dawkowania wybranych antybiotyków stosowanych w terapii zakażeń wywołanych przez szczepy MBL(+), zakres stosowania oraz ograniczenia kliniczne.

Podsumowanie i wnioski

Zakażenia wywołane przez szczepy *Enterobacterales* produkujące metallo- β -laktamazy (MBL+) należą obecnie do najpoważniejszych wyzwań w leczeniu chorób zakaźnych. Drobnoustroje te wykazują oporność na niemal wszystkie klasy antybiotyków β -laktamowych, w tym karbapenemy, co istotnie zawęża spektrum skutecznych opcji terapeutycznych i przekłada się na wysoką śmiertelność – sięgającą nawet 40–50% w przebiegu ciężkiej sepsy [19].

Dostępne dane kliniczne sugerują wysoką skuteczność terapeutyczną skojarzeń antybiotyków z inhibi-

Tabela III. Zalecane dawkowanie wybranych antybiotyków stosowanych w terapii zakażeń MBL+ wraz ze wskazaniami i przeciwwskazaniami [3,7,8,10-16,20]

Table III. Recommended dosages of selected antibiotics used in the treatment of MBL(+) infections, including indications and contraindications [3,7,8,10-16,20]

Antybiotyk	Zalecane dawkowanie	Wskazania	Przeciwwskazania / uwagi	Uwagi/Źródło
Aztreonam / awibaktam	ATM 2 g + AVI 0,5 g co 6–8 h (IV), infuzja 2–3 h	Zakażenia MBL+ Enterobacterales; brak aktywności wobec <i>P. aeruginosa</i>	Brak rejestracji w terapii empirycznej; brak danych w pediatrii	EMA, dane z badania REVISIT
Ceftazydym / awibaktam + aztreonam	CAZ 2 g + AVI 0,5 g co 8 h + ATM 2 g co 6–8 h (IV)	Zakażenia MBL+ <i>K. pneumoniae</i> ; schemat nierejestrowany, lecz poparty danymi klinicznymi	Brak gotowego preparatu; wymaga osobnego przygotowania leków	Falcone et al., IDSA 2023
Cefiderokol	2 g co 8 h (IV), infuzja 3 h	Zakażenia szczepami MBL+; szczególnie <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.	Potrzeba importu docelowego; monitorowanie czynności nerek	EMA, Kazmierczak et al. 2019
Plazmomycyna	15 mg/kg co 24 h (IV)	ZUM, powikłane zakażenia MBL+ Enterobacterales	Ototoksyczność, nefrotoksyczność; unikać w ciąży	TGA, (Australia)
Kolistyna	9 mln j. dziennie w 2–3 dawkach (IV), dostosować do CLCr	Zakażenia MDR i XDR, w tym MBL+ Enterobacterales i <i>P. aeruginosa</i>	Nefrotoksyczność, neutrotoksyczność; wymaga TDM	TDM u pacjentów krytycznie chorych
Polimyksyna B	1,5–2,5 mg/kg co 12 h (IV), bez korekty dla nerek	Zakażenia MBL+ Gram-ujemne u dorosłych	Brak działania w zakażeniach układu moczowego; ryzyko toksyczności	Preferowana nad kolistyną; brak konieczności korekty przy niewydolności nerek
Fosfomicyna	3–4 g co 6–8 h (IV), możliwa przedłużona infuzja	ZUM, zakażenia OUN, zakażenia skojarzone MBL+	Terapia skojarzona zalecana; brak ustalonych standardów dawkowania	Zalecana w terapii skojarzonej; brak standardów PK/PD

torami β -laktamaz, które nie ulegają hydrolizie przez enzymy klasy B. Przykładowo, w badaniu REVISIT wykazano, że skuteczność połączenia aztreonamu z awibaktamem była porównywalna do meropenemu u pacjentów zakażonych szczepami MBL(+) [7]. Również kombinacja ceftazydymu/awibaktamu z aztreonamem przyniosła korzystne efekty kliniczne w leczeniu bakteriemii wywołanej przez MBL(+) *Enterobacterales* [20].

Cefiderokol – sideroforowa cefalosporyna nowej generacji – dzięki unikalnemu mechanizmowi transportu do wnętrza komórki bakteryjnej i stabilności wobec enzymów klasy B, stanowi cenną alternatywę terapeutyczną. Badania Kazmierczaka i wsp. wykazały jego skuteczność wobec ponad 85% szczepów MBL(+), przy wartości $MIC_{90} \leq 4$ mg/L, co potwierdza jego potencjał kliniczny. Należy jednak pamiętać, że większość tych danych pochodzi z badań *in vitro*, które nie zawsze w pełni przekładają się na wyniki leczenia w warunkach klinicznych [10].

W leczeniu wspomagającym istotną rolę odgrywają również plazomycyna i polimyksyna B – szczególnie w zakażeniach układu moczowego oraz u pacjentów w stanie ciężkim. Terapia polimyksynami powinna być jednak prowadzona z dużą ostrożnością, ze względu na wąski indeks terapeutyczny i ryzyko nefrotoksyczności, dlatego zaleca się monitorowanie stężeń leku w osoczu (TDM) [13]. Fosfomycyna znajduje zastosowanie jako komponent terapii skojarzonej, głównie w zakażeniach układu moczowego i w obrębie jamy brzusznej [11].

Jednym z najbardziej obiecujących kierunków badań są inhibitory metalo- β -laktamaz nowej generacji. Przykładem są dynamicznie chiralne kwasy fosfonowe, które dzięki elastycznej strukturze potrafią wiązać się selektywnie z centrami aktywnymi enzymów klasy B1 – takich jak NDM, VIM czy IMP – i skutecznie blokować ich działanie. Badania na modelach zwierzęcych wykazały ich synergizm naj-

bardziej wrażliwych pacjentów z β -laktamami i zdolność przywracania wrażliwości szczepów MBL(+) na cefalosporyny oraz karbapenemy [15, 16].

Równie istotna jak leczenie jest profilaktyka – nosicielstwo szczepów MBL(+) wiąże się bowiem z podwyższonym ryzykiem rozwoju zakażeń szpitalnych, zwłaszcza pooperacyjnych. Zgodnie z wytycznymi ESCMID/EUCIC (2023), u pacjentów skolonizowanych, kwalifikowanych do zabiegów o podwyższonym ryzyku infekcji, należy rozważyć celowaną profilaktykę antybiotykową w oparciu o wyniki wcześniejszych posiewów, co może istotnie zmniejszyć częstość powikłań infekcyjnych [17].

Podsumowując, leczenie zakażeń wywoływanych przez szczepy MBL(+) wymaga indywidualnego podejścia, uwzględniającego wyniki badań mikrobiologicznych, stan kliniczny chorego oraz parametry farmakokinetyczno-farmakodynamiczne stosowanych leków. Z uwagi na złożoność terapii oraz ograniczoną dostępność niektórych leków w Polsce, konieczne jest ścisłe monitorowanie leczenia i stosowanie nowoczesnych strategii terapeutycznych. Dodatkowo, istotne znaczenie ma dostępność nowych substancji z rejestracją EMA/FDA (European Medicines Agency/Food and Drug Administration), które mogą znacząco poprawić rokowanie w tej trudnej populacji pacjentów.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Monika Kuchnicka-Rochna
Dział Farmacji Szpitalnej, ZOZ w Brodnicach
ul. Wiejska 9, 87-300 Brodnica
☎ (+48 56) 66 89 122
✉ m.kuchnicka@zozbrodnica.pl

Piśmiennictwo/References

1. Boyd SE, Livermore DM, Hooper DC, et al. Metallo- β -lactamases: structure, function, epidemiology, treatment options, and the development pipeline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(10):e00397-20.
2. Mechanism and Catalytic Site Atlas (MCSA), dostęp 30.04.2026.
3. Poggi C, Dani C. New antimicrobials for the treatment of neonatal sepsis caused by multi-drug-resistant bacteria: a systematic review. *Antibiotics.* 2023;12(6):956.
4. Dzierżanowska D. Antybiotykoterapia praktyczna. Bielsko-Biała: Wydawnictwo Alfa-Medica Press; 2018. ss 11-29.
5. Hryniewicz W, Kuch A, Wanke-Rytt M, et al. Pałeczki *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy (CPE): epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profilaktyka zakażeń. Warszawa: Narodowy Instytut Leków; 2023. ss. 82-88.

6. https://ec.europa.eu/documents/anx_162367_pl, dostęp 30.04.2026.
7. Carmeli Y, Cisneros JM, Paul M, et al. Aztreonam–avibactam versus meropenem for the treatment of serious infections caused by Gram-negative bacteria (REVISIT): a descriptive, multinational, open-label, phase 3, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2025;25:218-30.
8. Sangiorgio G, Calvo M, Stefani S. Aztreonam and avibactam combination therapy for metallo- β -lactamase-producing gram-negative bacteria: A Narrative Review. *JAC Antimicrob Resist.* 2023;5(6):104.
9. Johnston BD, Thuras P, Porter SB, et al. Activity of cefiderocol, ceftazidime-avibactam, and eravacycline against carbapenem-resistant *Escherichia coli* isolates from the United States and international sites in relation to clonal background, resistance genes, coresistance, and region. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(7):e00797-20.
10. Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(2):177-84.
11. Dzierżanowska-Fangrat K. Przewodnik antybiotykoterapii 2024 (XXIX wyd.). BielskoBiała: Alfa-Medica Press; 2024. ss. 200-47.
12. Timsit JF, Wicky PH, de Montmollin E. Treatment of severe infections due to metallo-beta-lactamases Enterobacterales in critically ill patients. *Antibiotics.* 2022;11(2):144.
13. Zamri PJ, Lim SMS, Sime FB, et al. A systematic review of pharmacokinetic studies of colistin and polymyxin B in adult populations. *Clin Pharmacokinet.* 2025;64(5):655-89.
14. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, et al. Sanford Przewodnik Terapii Przeciwdrobnoustrojowej Bielsko-Biała: Alfa-Medica Press; 2021. s. 302.
15. Gulyas KV, Zhou L, Salamonsen D, et al. Dynamically chiral phosphonic acid-type metallo- β -lactamase inhibitors. *Commun Chem.* 2025;8:119.
16. De Falco A, Ienia Alfano A, Cutarella L, et al. Harder than Metal: Challenging Antimicrobial Resistance with Metallo- β -lactamase Inhibitors. *J Med Chem.* 2025;68:10556-76.
17. Righi E, Mutters NT, Guirao X, et al. ESCMID/EUCIC clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(4):463-79.
18. Langton Hewer SC, Smith S, Rowbotham NJ, et al. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;6:CD004197.
19. Kanj SS, Kantecki M, Arhin FF, et al. Epidemiology and outcomes associated with MBL-producing Enterobacterales: a systematic literature review. *Int J Antimicrob Agents.* 2025;65:107449.
20. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):1871-8.