

# *Escherichia coli* ja *Klebsiella pneumoniae* $\beta$ -laktaamiresistentsus XXI sajandi teisel kümnendil

Silver Türk<sup>1</sup>

Antibiootikumravi ebaõnnestumist võivad põhjustada mikroobi antibiootikumiresistentsus, antibiootikumitolerantsus, mikroobi kasv biokilena ja patogeeni rakusisene persisteerimine. *E. coli* resistentsus III põlvkonna tsefalosporiinide suhtes on Eestis aktuaalne probleem, *K. pneumoniae* karbapeneemiresistentsus on tulevikus potentsiaalne oht. Beetalaktaamiresistentsuse levimus Eestis on Ida-Euroopa väiksem, ent suurem kui Skandinaavias. Eesti ravimiturul uudsest fosfomütsiinist võib olla kasu beetalaktaamiresistentsete infektsioonide ennetamisel või ravimisel.

Möödunud kümmekonna aasta jooksul on laialt levimas gramnegatiivsete bakterite (G-) antibiootikumiresistentsus ja karbapeneemide lõhustamine karbapeneemide abil. Antibiootikumiresistentsuse tõttu võib haigus lõppeda surmaga, ravi on kulukas ja mugava lahenduseta.

Antibiootikumiresistentsus suurendab ravikulutusi laias laastus poole võrra, kulutustest lõviosa moodustavad voodipäevakulud (1). USA riikliku raporti järgi sureb antibiootikumiresistentsuse tõttu Ameerika Ühendriikides igal aastal 23 000 inimest (2). Tegu olevat konservatiivse hinnanguga. Euroopa Liidu (EL) seadusemuudatusest on näha, et antibiootikumiresistentsuse vähendamine on tähtsam kui põllumajanduses tootlikkuse kasv, mis tuleneks antibiootikumide kasutamisest söödalisandina.

## BAKTERITE VASTUPANUMEHHA-NISMID ANTIBIOOTIKUMIDELE

Gramnegatiivsetele bakteritele tüüpiline, aga mitte ainus  $\beta$ -laktaamiresistentsuse ( $\beta$ LR) mehhanism on toota ensüüme, mis lõhustavad  $\beta$ -laktaame ( $\beta$ L), kaasa arvatud laiendatud spektriga  $\beta$ -laktamaas ehk ESBL ja karbapenemaas. See võime levib sageli plasmiididega (kromosoomiväliste DNA molekulidega), mis annavad tihti resistentsuse mitmele antibiootikumile korraga. Näiteks annab Euroopas levinud plasmiid resistentsuse  $\beta$ L-i, fluorokinoloonide (FO), aminoglükosiidide ja sulfoonamiidide suhtes (3).

Enne süvitsi resistentsuse teema juurde asumist peab täpsustama, et resistentsus ei ole ainukene mehhanism, mis kaitseb baktereid antibiootikumide tapva toime eest. Antibiootikumitolerantsus on samuti väga efektiivne mehhanism, olgu siis vaadelduna biokile (tahkele objektile kinnitunud lima tootvad mikroobid; umbes 60% kõigist infektsioonidest) või persistorite (bakterid, kel on teadmata perioodi jooksul pärsitud paljunemine, kasvamine ja ainevahetus) tasandil (4, 5). Persistoreid on bakteritest ligikaudu üks protsent. Persistori või biokilena elavad bakterid ei ole erilised mutandid, vaid tegu on mikroobide ühe tavalise olemisviisiga, mis kipub neile ravi taustal olema suhteliselt edukas toimetulekuviis. Tolerantsus ja resistentsus on erinevad, aga mitte üksteisest sõltumatud mehhanismid. Antibiootikumid soodustavad tolerantsuse ilmnemist ja tolerantsusele aldis bakterid kalduvad ka resistentsusele (6). Antibiootikumitolerantsus võib olla antibiootikumidele rohkem või vähem spetsiifiline. See tähendab, et *in vitro* tundlikkus ning eeldatav ravi edukus ei pruugi olla väga heas korrelatsioonis.

Oluline on nn *quorum sensing*'i efektiivsustaju (sisuliselt bakterite võime tajuda enda või teiste bakterite mõju väliskeskkonnale ehk väliskeskkonda kogunenud signaalmolekulide kontsentratsiooni) (7). Efektiivsustaju ei põhjusta otseselt resistentsust ega tolerantsust, aga sellega on seotud bakteri kohanemisvõime, sh raskesti ravi-

Eesti Arst 2015; 94(3):147–152

Saabunud toimetusse: 06.06.2014  
Avaldamiseks vastu võetud: 11.08.2014  
Avaldatud internetis: 27.03.2015

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituut

Kirjavahetajaautor:  
Silver Türk  
silver.turk@ut.ee

Võttesõnad:  
*E. coli*, *K. pneumoniae*,  
ESBL, karbapenemaas,  
fosfomütsiin

tavaks biokileinfektsiooniks muutumine. Biokileks transformeerumise programmi valinud bakterid on aeglasema ainevahetusega ega liigu, ent nad on suurusjärgu või mitme võrra resistentsemad ja tolerantsemad kui vabalt liikuvad liigikaaslased. Sellest lähtuvalt on biokileinfektsiooni korral antibiootikumiresistentsuse iseloomustamiseks informatiivsem kasutada mõistet MBEC – (*minimum biofilm eliminating concentration*) minimaalne biokilet elimineeriv kontsentratsioon – kui MIC (*minimum inhibitory concentration*) (8).

Kolmas otseselt resistentssusesse mittepuutuv, ent ravi seisukohalt oluline antibiootikumi toimet pärssiv mehhanism on tavaliselt rakuväliste patogeenidena teadvustatud patogeenide võime siseneda raku. Näiteks uropatogeenne *E. coli* on võimeline tungima põieepiteeli rakkudesse ning moodustama seal fagotsütoosi suhtes resistentseid filamentoosseid vorme ja biokile-sarnaseid struktuure (*intracellular bacterial communities*) (9). *Klebsiella pneumoniae* on vähem uroinvasiivne kui uropatogeenne *E. coli*, aga suudab persisteerida neutro-

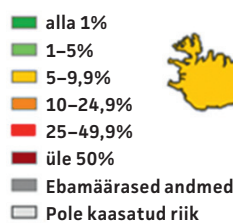
fiilides ja koos nendega translotseeruda. Selline neutrofiili kasutamine mikroobi taksona näib võimaldavat põhjustada maksa abstsesse ja endoftalmiiti (10). Troopiline haigus *rhinoscleroma* on samuti rakusisese patogeneesiga, tekitajaks on *K. pneumoniae* alamliik.

Mikroobi rakusisese paiknemise korral suureneb oht *in vitro* tundlikkuse andmeid liiga optimistlikult tõlgendada. See tundub väga oluline olukorras, kus ravimivalikus on vähemalt üks ravim, mis saavutab rakusiseselt terapeutilise kontsentratsiooni, ja vähemalt üks ravim, mis seda ei tee.

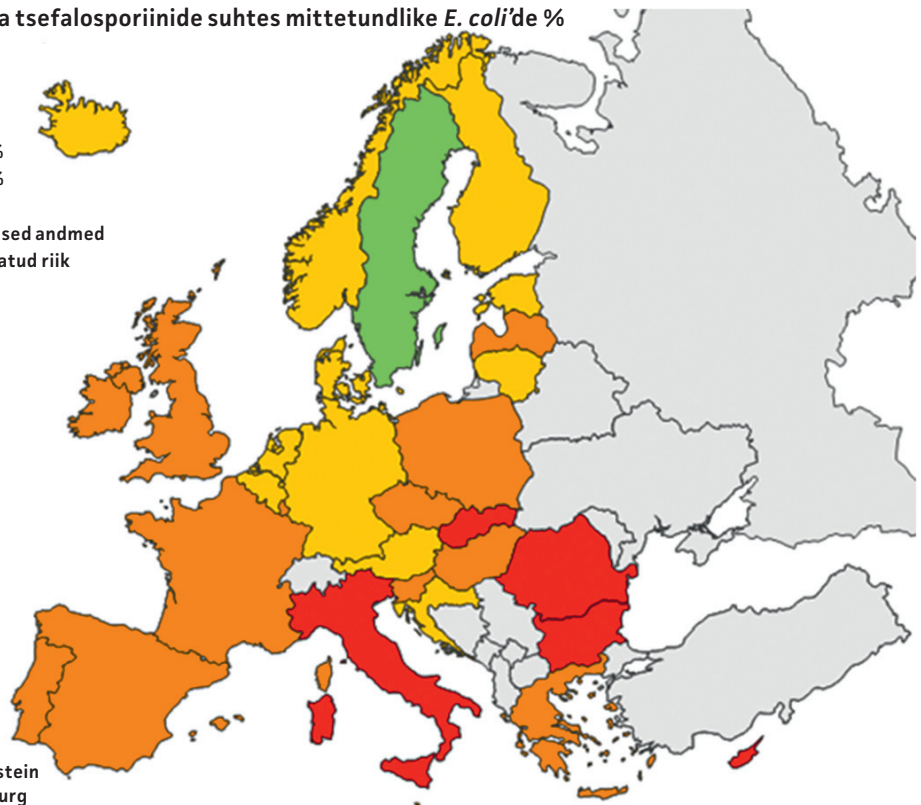
## **E. COLI JA K. PNEUMONIAE BEETALAKTAAMITUNDLIKKUSE EPIDEMIOLOOGIA**

Kolibakterite tsefalosporiiniresistentsus on Euroopa antibiootikumiresistentsuse andmekogu (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARSS*) (11) andmetel viimaste aastate jooksul muutunud levikult laialdasemaks ja sagedamini esinevaks (vt joonis 1). *Klebsiella pneumoniae* infektsioonide puhul on ähvardavaks

**III põlvkonna tsefalosporiinide suhtes mittetundlike *E. coli*de %**



■ Liechtenstein  
■ Luksemburg  
■ Malta



**Joonis 1.** III põlvkonna tsefalosporiinide suhtes mittetundlike kolibakterite osakaal (%) erinevates maades 2012. aastal, haigla- ja haiglavälised tüved (7).

ohuks nende karbapeneemiresistentsus (vt joonis 2), mitte ainult juba laialdasemalt levinud ESBL. Euroopa Liidu resistentsuse epidemioloogiaga saab ise lähemalt tutvuda EARSSi interaktiivsel veebisaidil <http://www.ecdc.europa.eu>.

EARSSi andmed *E. coli* ja *K. pneumoniae* 2012. aasta tsefalosporiiniresistentsuse kohta on esitatud tabelis 1. Veel 2003. aastal võis III põlvkonna tsefalosporiinide *E. coli* vastasele toimele peaaegu kogu Euroopas kindel olla (11), aga 2012. aastaks on olukord kardinaalselt muutunud. Tsefalosporiiniresistentsus võib olla tingitud ESBLi tootmisest mikroobide poolt või mõnest muust mehhanismist ning ESBL võib esineda koos mõne teise resistentsusmehhanismiga. Nii ESBL+ kui ka ESBL- *E. coli* tüvede vastu toimivad peaaegu sajaprotsendiliselt antibiootikumid meropenem, tigetsükliin ja kolistiin (12). Mõnes Euroopa riigis on 2% *E. coli* tüvedest karbapeneemiresistentsed (11), Eestis levinud *E. coli* puhul võib eeldada karbapeneemiresistentsust (13). ESBL+ tüvedel on sageli kaasnev FQ-resistentsus. Euroopa ESBL- tüvedest on FQ-resistensteid

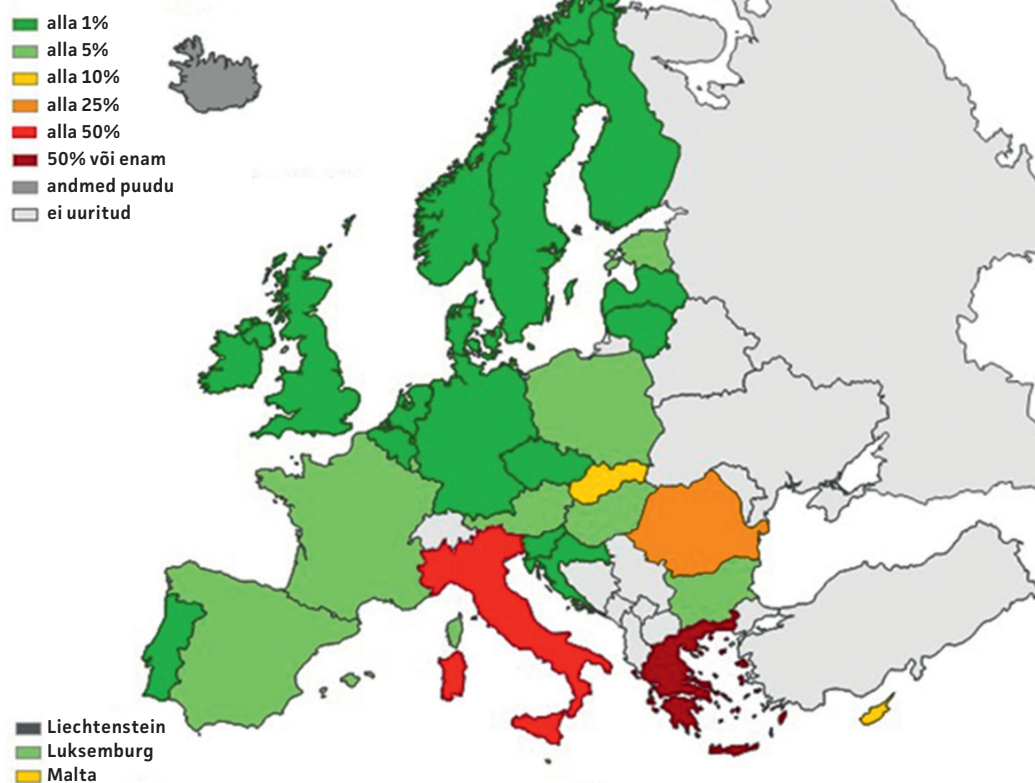
**Tabel 1.** *E. coli* ja *K. pneumoniae* antibiootikumiresistentsus Eestis 2012. aastal

	Antibiootikumiresistentsuse osakaal (%)	
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
III põlvkonna tsefalosporiinid	92	81
karbapeneemid	100	99
fluorokinoloonid	86	82
aminopenitsilliinid	52	ei määratud
aminoglükosiidid	91	86

kolmandik, ESBL+ tüvedest kaks kolmandikku (12, 14). EARSSi statistikast (11) lähtudes ei saa Eestis sama tugevat seost olla: FQ-tundlike tüvesid oli sõltumata ESBLi staatusest rohkem kui kolmveerand. ESBLi massiline levik *E. coli* seas võib viia selleni, et ESBL+ tüved muutuvad prevaleerivaks. Nii on juhtunud Bangladeshis (15).

Eestis levinud *Klebsiella* perekonna mikroobid on suhteliselt antibiootikumiresistentsed, Euroopas levinud tüvedest toodab kolmandik ESBLi ning ainult kaks antibiootikumi (kolistiin ja tigetsükliin) toimivad vähemalt üheksale tüvele kümnest (12),

**Klebsiella** karbapeneemide suhtes mittetundlikud tüved, %, 2012. a



**Joonis 2.** *Klebsiella pneumoniae* karbapeneemide suhtes mittetundlike tüvede osakaal (%) erinevates maades 2012. aasta seisuga, haigla- ja haiglavälised tüved (7).

karbapeneemiresistentsus pole haruldane. Karbapeneemiresistentsete tüvede vastu on vähe antibiootikume (16). Klooramfenikool, tsiprofloksatsiin ja nitrofurantoiin toimivad vähem kui veerandile tüvedest, enam toimivad on tigetsükliin ja fosfomütsiin. Vähemalt üheksal juhul kümnest toimib vaid kolistiiin.

ESBLi kujunemise selged, kordades mõõdetavad riskitegurid on diabeet, reis Aafrikasse või Aasiasse ja looduslikes veekogudes ujumine (17, 18). Looduslike veekogude ja troopiliste maadega seoses on ehk huvitav teada, et tõenäoliselt inimtegevusega seotud ESBL+ tüvesid on leitud ka inimtegevusest suhteliselt puutumata planeedi piirkondadest, s.t resistentsed tüved ei liigu mitte ainult ürgmetsast haiglasse, vaid ka vastupidi (19).

On uuritud piperatsilliini-tasobaktaami kasutuselevõtu mõju ESBLi levikule. Kahes uuringus (18, 20) leiti levikut soodustav, ühes (21) levikut takistav mõju. Kuigi FQ ja  $\beta$ LR-i seoste kohta käivad teadmised on lünklikud, on alust arvata, et üks tõenäoline  $\beta$ LR-i riskitegur on varasem FQ kasutamine patsiendil. FQ kasutamine, eriti nende antibiootikumide massiline kasutamine, on langenud ajalisel (22) ja geograafilisel (11) kokku mikroobide multiresistentsuse levikuga. FQ varasem kasutamine suurendab riski, et hilisem infektsioon on ESBL+ (17, 18, 23, 24). Werner kaastöötajatega (25) leidis, et 39%-l juhtudest oli FQ-ravi tarbetu, kõige rohkem oli FQ-raviga liialdamist uroloogiaosakondades. Andmed eesnäärmebiopsia profülaktikauuringust näitavad samuti, et FQ ei hoidnud infektsioone ära, küll aga suurendasid infektsiooni resistentsena ilmnemise riski (26). On uuritud ravi strateegiaid mitme ebaselge etioloogiaga kaebuse, näiteks kroonilise eesnäärmevalu korral (27). Ilmnes, et infektsiooni kahtluse korral mikrobioloogilise analüüsi tellimine ennustas antibiootikumide väljakirjutamise sagedust veidi enam kui kaks korda, samas kui mikrobioloogilise külvi tulemusega seos puudus. Mõnest ELI riigi apteegist saab FQ ilma retseptita (28). Probleem on selles, et FQ toimet ei kontrollita ega hinnata süstemaatiliselt. FQ ebaotstarbekas kasutamine on võinud anda oma panuse nii ESBLi kui ka efluks-tüüpi  $\beta$ LR-i antibiootikumiresistentsuse levikusse (29). Eestis on FQ kasutus siiski

pigem tagasihoidlik ning on selge, et FQ ja ESBLi ristresistentsuski on meil ELI kontekstis pigem tagasihoidlik (11, 18).

## BEETALAKTAAMIRESISTENTSUSE ENNETAMINE

Antibiootikumiresistentsuse vähendamise klassikaliste meetodite hulka võiks arvata aseptika laias mõttes (käte ja meditsiini-seadmete pesemine), antibiootikumravi skeemide täiustamise (lähtudes resistentsuse, farmakokineetika ja farmakodünaamika infost), sh antibiootikumide liigse kasutamise vähendamise (30).

Spetsiifiliselt resistentsuse teket vältivaid ravimeid turul veel ei ole, aga katses on näidatud, et rekombinantne  $\beta$ -laktamaas, mida tuleb manustada suu kaudu koos süstitava  $\beta$ -laktaamiga, hoiab ära  $\beta$ -LR-i selekteerimise süstitava ravimi poolt (31).

Resistentsuse takistamine FQ kasutuspiirangu abil võib osutuda ootamatult raskeks nii haigla (21) kui ka riigi tasandil (28). On andmeid (25), et kui on õnnestunud vähendada FQ kasutamist, vähenes ka infektsioonide sagedus, muutus tekitajate osakaal, tekitajad olid tundlikumad, ESBLi esinemissagedus kahanes veerandile varasemast (42% vs. 10%), FQ resistentsus veelgi enam (74% vs. 8%). FQ on üks vähestest ravimitest, mis tapab rakusisest *E. coli*, teine selline on nitrofurantoiin. Võib-olla aitaks mõnel juhul nitrofurantoiini eelistamine ESBLi levikut pidurdada.

Mis puutub patsientidele mõeldud resistentsuse vältimise juhendisse, siis USA haiguste kontrolli ja ennetamise keskus (Centers for Disease Control and Prevention ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov))) on andnud järgmised soovitusel: 1) küsida arstilt enne antibiootikumi ordineerimist antibiogrammi, 2) järgida ravimi võtmise juhiseid, 3) mitte koguda ega jagada antibiootikumide ülejääke, 4) mitte survestada arste antibiootikumide määramas, 5) vältida infektsioone hügieeni ja vaktsiinide abil (selle artikli kontekstis näiteks vaktsiinid uropatogeense *E. coli* vastu).

## ESBL+ VÕI KARBAPENEEMI-RESISTENTSE *E. COLI* VÕI *K. PNEUMONIAE* PÕHJUSTATUD INFEKTSIOONIDE RAVI JA SELLE PERSPEKTIIVID

Praegustest ravimitest toimivad ESBLi (tegelikult ka AmpC) tüüpi resistentsu-



sega infektsioonide korral nitrofurantoiin, fosfomütsiin, temotsilliin (Eestis pole saadaval), gentamütsiin, ertapeneem, imipeneem-tsilastatiin, meropenem, doripeneem, tigetsükliin ja kolistiin (32). Farmakokineetilistel põhjustel on kõik eelnimetatud sobilikud urotraktiinfektsioonide (UTI) raviks, muudel näidustustel on piirangud suuremad. ESBLi toimet on võimalik blokeerida  $\beta$ L-i inhibiitoriga. Kuna vastavad kombinatsioonid (tseftasidiim-avibaktaam ja tseftolosaan-tasobaktaam) pole veel turul, on tsefalosporiiniga koos vajaliku klavulaanhappe allikana kasutatud amoksitsilliin-klavulanaati (29).

EL plaanib kasutusele võtta meetmed, mis muudavad antibiootikumide turuletoomise majanduslikult atraktiivsemaks (1) ja lihtsustavad kliiniliste katsete korraldust (1, 33). Uus antibiootikum on oodatud, aga kasu võib hakata olema ka olemasolevate molekulide modifitseerimisest ja ravitoime võimendamisest toidulisanditega (30, 34, 35), laia toimespektriga antikehadest, mis toimivad muu hulgas *Klebsiella*'le (36), uroepiteeli deskvamatsiooni toetavast vahendist (37) ning biokilevastastest ainetest nagu laktoferriin (38). On küll eksperimentist teada aineid, mis teadaolevalt tapavad G- baktereid antibiootikumile sobilikus kontsentratsioonis ja on selgrootutele ohutud (39), aga on selge, et lähemal ajal uue toimemehhanismiga G- vastaseid antibiootikume maailmaturule oodata ei ole.

Eesti turul on siiski toimunud üks muutus, mis võib olla oluline. 2013. aasta juulis sai müügiloo fosfomütsiin. Fosfomütsiini on aastakümneid kasutatud komplitseerumata UTI ravimiseks. On alust arvata, et *E. coli in vitro* tundlikkus fosfomütsiini suhtes on ligikaudu 100% (40). Kui UTI raviskeemis on kasutusel aminoglükosiidid, siis võib osutada oluliseks fosfomütsiini võime vähendada aminoglükosiidide toksilisust (41). Kui UTI ravis osutuvad vajalikuks karbapeneemid, siis võib osutada oluliseks, et fosfomütsiini kasutamine pole karbapeneemiresistentsuse riskitegur (16). Kui ESBL levib FQ liigse kasutamise tõttu uroinfektsioonide ravimisel, siis tasuks ehk uurida fosfomütsiini, nitrofurantoiini või nende kombinatsiooni kasutamist. Kui tekib probleem ESBL+ uroinfektsiooni või karbapeneemiresistentse pneumooniaga, siis võib olla oluline teada, et fosfomütsiinist on sellistel juhtudel abi olnud (42, 43).

## KOKKUVÕTE

1. *E. coli* ESBL on Eestis levinud, *K. pneumoniae* karbapeneemiresistentsus mitte.
2. ESBLi-tüüpi resistentsuse üks olulisemaid riskitegureid näib olevat varasem fluorokinoloonide kasutamine. Pole teada, mil määral vastab fluorokinoloonide kasutamine Eestis mõistliku ravimikasutamise printsiipidele, aga suhteliselt madal resistentsuse määr lubab oletada senini suhteliselt mõistlikku ravimikasutust. Kui õnnestuks vältida fluorokinoloonide kasutamist ja võimaluse korral nende nitrofurantoiini või fosfomütsiiniga asendamist, siis see aitaks tõenäoliselt piirata ESBLi levikut.
3. Karbapeneemiresistentse pneumoonia korral võib kasu olla fosfomütsiinist.

## TÄNUAVALDUS

Täna professor Irja Lutsarit abi eest artikli koostamisel. Uuringu rahastaja on Euroopa Regionaalarengu Fond.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvide konflikt seoses artikliga.

## SUMMARY

### Beta-lactam resistance of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the second decade of the 21st century

Silver Türk<sup>1</sup>

First, the paper gives a brief general overview of the mechanisms that allow bacteria to become refractory to treatment with antibacterial agents. Second, the paper discusses the epidemiology of *E. coli* and *K. pneumoniae* and their ability to produce enzymes that degrade III generation cephalosporins or carbapenems. The third part of the paper addresses possible solutions to the problem in practice or development.

Bacteria can overcome antibacterial treatment by antibiotic resistance, antibiotic tolerance, growth as a biofilm or intracellular persistence. *E. coli* resisting 3rd generation cephalosporins is a problem in Estonia, *K. pneumoniae* resisting carbapenems is a potential liability. The prevalence of ESBL (*extended spectrum beta lactamase*) in Estonia is the lowest in Eastern Europe, yet it is higher than in Scandinavia. The risk factors for dissemination of ESBL are visiting

<sup>1</sup> Department of Microbiology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Silver Türk  
silver.turk@ut.ee

Keywords: *E. coli*, *K. pneumoniae*, ESBL, carbapenemase, fosfomycyn

Asia or Africa, use of fluoroquinolones, and diabetes. Fosfomycin, a newcomer in the Estonian market, may prove useful for prevention or treatment of beta lactam resistant infections.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Slama TG. Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay. *Crit Care* 2008;12Suppl 4:S4.
2. Antibiotic resistance threats in the United States. Centers for Disease Control and Prevention 2013; <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
3. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill* 2008;13 pii: 19044.
4. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol* 2005;13:34–40.
5. Shah D, Zhang Z, Khodursky A, Kaldalu N, Kurg K, Lewis K. Persisters: a distinct physiological state of *E. coli*. *BMC Microbiol* 2006;6:53.
6. Goneau LW, Yeoh NS, MacDonald KW, et al. Selective target inactivation rather than global metabolic dormancy causes antibiotic tolerance in uropathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2089–97.
7. Redfield RJ. Is quorum sensing a side effect of diffusion sensing? *Trends Microbiol* 2002;10:365–70.
8. Sepandj F, Ceri H, Gibb A, Read R, Olson M. Minimum inhibitory concentration (MIC) versus minimum biofilm eliminating concentration (MBEC) in evaluation of antibiotic sensitivity of gram-negative bacilli causing peritonitis. *Perit Dial Int* 2004;24:65–7.
9. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007;4:e329.
10. Lin JC, Chang FY, Fung CP, Yeh KM, Chen CT, Tsai YK, Siu LK. Do neutrophils play a role in establishing liver abscesses and distant metastases caused by *Klebsiella pneumoniae*? *PLoS One* 2010;5:e15005.
11. EARSS: [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/database.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx)
12. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009–2012. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:328–34.
13. Pavelkovich A, Balode A, Edquist P, et al. Detection of carbapenemase-producing enterobacteriaceae in the baltic countries and st. Petersburg area. *Biomed Res Int* 2014;2014:548960.
14. Balode A, Punda-Polić V, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility of gram-negative and gram-positive bacteria collected from countries in Eastern Europe: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) 2004–2010. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:527–35.
15. Mahesh E, Medha Y, Indumathi VA, Prithvi S Kumar, Khan MW, Punith K. Community-acquired urinary tract infection in the elderly. *BJMP* 2011;4:a406.
16. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:415–9.
17. Søråas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jenum PA. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae—a case-control study in a low prevalence country. *PLoS One* 2013;23;8:e69581.
18. Wener KM, Schechner V, Gold HS, Wright SB, Carmeli Y. Treatment with fluoroquinolones or with beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella* species in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2010–6.
19. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1144–9.
20. Guenther S, Ewers C, Wieler LH. Extended-spectrum beta-lactamases producing *E. coli* in wildlife, yet another form of environmental pollution? *Front Microbiol* 2011;2:246.

21. Knudsen JD, Andersen SE; Bispebjerg Intervention Group. A multidisciplinary intervention to reduce infections of ESBL- and AmpC-producing, gram-negative bacteria at a University Hospital. *PLoS One* 2014;23;9:e86457.
22. Borgmann J. Ciprofloxacin: One drug – numerous collateral damages. *J Bacteriol Parasitol* 2012;3:6.
23. Park SY, Kang CI, Joo EJ, et al. Risk factors for multidrug resistance in nosocomial bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2012;18:518–24.
24. Verlinden A, Jansens H, Goossens H, et al. Clinical and microbiological impact of discontinuation of fluoroquinolone prophylaxis in patients with prolonged profound neutropenia. *Eur J Haematol* 2014 doi: 10.1111/ejh.12345.
25. Werner NL, Hecker MT, Sethi AK, Donskey CJ. Unnecessary use of fluoroquinolone antibiotics in hospitalized patients. *BMC Infect Dis* 2011;11:187.
26. Akduman B, Akduman D, Tokgöz H, et al. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. *Urology* 2011;78:250–5.
27. Ku JH, Paick JS, Kim SW. Factors influencing practices for chronic prostatitis: a nationwide survey of urologists in South Korea. *Int J Urol* 2005;12:976–83.
28. Plachouras D, Kavatha D, Antoniadou A, et al. Dispensing of antibiotics without prescription in Greece, 2008: another link in the antibiotic resistance chain. *Euro Surveill* 2010;15 pii: 19488.
29. Han JH, Nachamkin I, Tolomeo P, Mao X, Bilker WB, Lautenbach E. Risk factors for efflux pump overexpression in fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 2012;206:1597–603.
30. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:682–707.
31. Tarkkanen AM, Heinonen T, Jögi R, et al. P1A recombinant beta-lactamase prevents emergence of antimicrobial resistance in gut microflora of healthy subjects during intravenous administration of ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2455–62.
32. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multi-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 Suppl 3:iii25–33.
33. Spellberg, B. New antibiotic development: barriers and opportunities in 2012. *APUA Clin News* 2012;30:8–10.
34. Xiao ZP, Wang XD, Wang PF, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone-flavonoid hybrids as potent antibiotics against drug-resistant microorganisms. *Eur J Med Chem* 2014;80:92–100.
35. Han CH, Yang CH, Sohn DW, Kim SW, Kang SH, Cho YH. Synergistic effect between lycopene and ciprofloxacin on a chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Antimicrob Agents* 2008;Suppl 1:S102–7.
36. Skurnik D, Davis MR Jr, Benedetti D, et al. Targeting pan-resistant bacteria with antibodies to a broadly conserved surface polysaccharide expressed during infection. *J Infect Dis* 2012;205:1709–18.
37. Blango MG, Ott EM, Erman A, Veranic P, Mulvey MA. Forced resurgence and targeting of intracellular uropathogenic *Escherichia coli* reservoirs. *PLoS One* 2014;9:e93327.
38. Sheffield CL, Crippen TL, Poole TL, Beier RC. Destruction of single-species biofilms of *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* by dextranase, lactoferrin, and lysozyme. *Int Microbiol* 2010;15:185–9.
39. Bhat HR, Gupta SK, Singha UP. 4-aminoquinoline and 1,3,5-triazine: design, synthesis and antibacterial evaluation. *RSC Advances* 2012;2:12690–5.
40. Hubka P, Boothe DM. In vitro susceptibility of canine and feline *Escherichia coli* to fosfomycin. *Vet Microbiol* 2011;149:277–82.
41. Ohtani I, Ohtsuki K, Aikawa T, et al. Protective effect of fosfomycin against aminoglycoside ototoxicity. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1985;47:42–8.
42. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:52–9.
43. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5744–8.