

Karolina Hankiewicz-Ziołkowska\*, Eugenia Gospodarek

Katedra i Zakład Mikrobiologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy  
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wpłynęło w lutym 2014 r.

1. Wstęp. 2. Antibiotyki beta-laktamowe. 3. Antibiotyki aminoglikozydowe. 4. Chinolony. 5. Kotrimoksazol. 6. Wielolekooporność

#### Restistance mechanisms to antibiotics and chemotherapeutics in *Stenotrophomonas maltophilia*

**Abstract:** *Stenotrophomonas maltophilia* are opportunistic bacteria which may manifest decreased resistance to many antibiotics – beta-lactams, aminoglycosides, quinolones and co-trimoxazole. The mechanisms of resistance to antibiotics and chemotherapeutic are discussed.

1. Introduction. 2. Beta-lactams. 3. Aminoglycosides. 4. Quinolones. 5. Co-trimoxazole. 6. Multidrug resistance

---

**Słowa kluczowe:** oporność na antybiotyki, *Stenotrophomonas maltophilia*, trimetoprim-sulfametoksazol, zakażenia  
**Key words:** infections, resistance to antibiotics, *Stenotrophomonas maltophilia*, trimethoprim-sulphamethoxazole

---

## 1. Wstęp

*Stenotrophomonas maltophilia* to Gram-ujemne oportunistyczne pałeczki, które do niedawna uznawano za bakterie o niewielkim potencjale zjadliwości. Wytwarzają one jednak liczne czynniki wirulencji oraz wykazują naturalną oporność na dostępne antybiotyki i chemioterapeutyki o szerokim zakresie działania [11, 21].

*S. maltophilia* jako jedyny gatunek z rodzaju *Stenotrophomonas* jest czynnikiem etiologicznym zakażeń u ludzi i w większości przypadków jest patogenem szpitalnym. Uważa się, że wzrost poziomu izolacji *S. maltophilia* na świecie wynika z postępu jaki dokonał się w naukach medycznych oraz czynników takich, jak wcześniejsza antybiotykoterapia lekami o szerokim zakresie działania, przedłużająca się hospitalizacja, hospitalizacja w oddziale intensywnej terapii, wentylacja mechaniczna, tracheostomia, kortykosteroidoterapia, stosowanie kaniul centralnych i obwodowych, nowotwory złośliwe, choroby podstawowe takie, jak: choroby układu krążenia, choroby płuc, choroby wątroby i dróg żółciowych, przewlekła choroba nerek, a także narkomania dożylna i zakażenie HIV [37]. Szczególną uwagę zwraca się na wcześniejsze stosowanie antybiotyków karbapenemowych, na które pałeczki te są naturalnie odporne [11].

*S. maltophilia* to przykład oportunistycznego patogenu. W piśmiennictwie nie opisywano jednak szerzenia się tych bakterii wśród pacjentów. Bakterie tego gatunku wykazują fenotypową i genetyczną różnorodność. Wykazano jednak globalne występowanie grupy

wykazującej pokrewieństwo filogenetyczne nazwanej filogenetyczną grupą A, która posiada zdolność do częstszego wywoływania zakażeń [10].

## 2. Antibiotyki beta-laktamowe

Oporność na antybiotyki beta-laktamowe u pałeczek *S. maltophilia* wynika z wytwarzania dwóch indukowanych enzymów L1 i L2 [3, 4, 9, 19, 34, 43]. Enzym L1 jest metaloenzymem posiadającym w swoim centrum aktywnym jony  $Zn^{2+}$ . Jony  $Zn^{2+}$  w enzymie L1 o strukturze tetrameru, mogą zostać zastąpione jonami  $Co^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$  oraz  $Ni^{2+}$ , co zmniejsza jego aktywność. Enzym L1 wykazuje aktywność penicylinazy i hydrolizuje niemal wszystkie antybiotyki z grupy beta-laktamów, tj. penicyliny, cefalosporyny i karbapenemy. Nie ma jednak zdolności do hydrolizy monobaktamów (aztreonam). Jest także niewrażliwy wobec inhibitorów beta-laktamaz, takich jak kwas klawulanowy. Dotychczas wyróżniono 5 odmian tego enzymu, L1a-L1e [46].

Sim m i wsp. [51] opisali mutację punktową w genie enzymu L1 w 140 kodonie odpowiadającym metioninie, która w wyniku mutacji ulega zastąpieniu kwasem asparaginianowym. W efekcie powstaje monomeryczny enzym L1 o zmienionym profilu substratowym, który w mniejszym stopniu hydrolizuje antybiotyki beta-laktamowe.

Enzym L2 jest dimerem, który w centrum aktywnym zawiera serynę. Enzym ten wykazuje aktywność cefalosporynazy. Hydrolizuje także aztreonam i jest

---

\* Autor korespondencyjny: Katedra i Zakład Mikrobiologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

wrażliwy wobec inhibitorów beta-laktamaz [45]. Podatność enzymu L2 jest większa na inhibicję kwasem klawulanowym niż tazobaktamem lub sulbaktamem, jednak nie wykazano korelacji między podatnością na inhibitor beta-laktamaz, a wartością najmniejszego stężenia hamującego (Minimal Inhibitory Concentration, MIC) inhibitora beta-laktamaz. Znane są cztery odmiany tego enzymu L2a-L2d. Zarówno enzym L1, jak i L2 kodowane są chromosomalnie i mają charakter enzymów indukowanych. A v i s o n i wsp. [3, 4] w swoich badaniach opisali występowanie genów kodujących obydwa enzymy na plazmidzie wielkości około 200 kpz. Tłumaczy to szybkie narastanie oporności na tą grupę antybiotyków wśród szczepów *S. maltophilia*.

H u a n g i wsp. [26] podkreślają rolę operonu AmpN-AmpG niezbędnego do prawidłowej ekspresji enzymów L1 i L2. Geny *ampN* i *ampG* są niezbędne do indukcji beta-laktamaz. H u a n g i wsp. [28] opisali także krytyczne znaczenie obecności beta-N-acetylogukozaminidazy (NagZ) kodowanej przez gen *nagZ* w procesie derepresji enzymu ampC (ampC – Cephalosporinase, chromosomalna cefalosporynaza). Ekspresja genu *nagZ* ma charakter konstytutywny.

### 3. Antybiotyki aminoglikozydowe

Szczepy *S. maltophilia* wykazują naturalną oporność na wysokie stężenia antybiotyków aminoglikozydowych, pomimo tego, że większość Gram-ujemnych pałeczek znajduje się w zakresie ich działania.

Opisano wiele mechanizmów oporności na tą grupę antybiotyków takich, jak mutacje w obrębie podjednostki 16S rRNA, enzymatyczne modyfikacje podjednostki 16S rRNA, aktywne wypompowywanie aminoglikozydów z komórki bakteryjnej czy modyfikacje antybiotyków przez różne enzymy [54].

Najczęściej oporność na aminoglikozydy u pałeczek *S. maltophilia* związana jest z wytwarzaniem enzymów modyfikujących cząsteczki leków takich, jak O-nukleotydyltransferazy, O-fosfotransferazy i N-acetylotransferazy [30].

L i i wsp. oraz N i c o d e m o i wsp. [31, 40] opisali u pałeczek *S. maltophilia* oporność na aminoglikozydy warunkową obecnością genów takich, jak *aac(6')*-Iz i *aph(3')*-IIa, które kodują enzymy modyfikujące aminoglikozydy. Uważa się, że obecność genu *aac(6')*-Iz warunkuje oporność na aminoglikozydy, w tym netilmicynę, sisomicynę, amikacynę, ale w szczególności na tobramycynę. Chromosomalny gen *aph(3')*-IIc u *S. maltophilia* koduje fosfotransferazę, która w znaczący sposób zwiększa MIC dla kanamycyny, noemycyny, butyrosyny i paromycyny [41].

Opisano także oporność na aminoglikozydy związaną ze zmianami temperatury otoczenia. Niska tem-

peratura wpływa na modyfikację struktury lipopolisacharydu *S. maltophilia*. Spadek temperatury z 37°C do 30°C zwiększa oporność tych bakterii na aminoglikozydy [42, 60].

### 4. Chinolony

U pałeczek *S. maltophilia* oporność na chinolony wynika ze zmian jakościowych i ilościowych białek tworzących porynę w błonie zewnętrznej. Wśród szczepów opornych na chinolony wykazano także oporność krzyżową na chloramfenikol i doksycyklinę [36].

S h i m i z u i wsp. [50] opisali u *S. maltophilia* gen *Smqnr* zlokalizowany na chromosomie odpowiedzialny za oporność na chinolony. G o r d o n i wsp. [17] badali występowanie u tych pałeczek różnych alleli rodziny genów oporności *Smqnr* na chinolony. Różnorodność alleli *Smqnr* uważa się za potencjalne źródło rozprzestrzeniania się tego typu oporności wśród pałeczek *Enterobacteriaceae* [8, 20, 49].

Oporność na chinolony u pałeczek *S. maltophilia* może wynikać także z mutacji w obrębie regionów determinujących oporność na chinolony (quinolone resistance-determining regions – QRDRs), co warunkuje zmiany w obrębie podjednostek GyrA i GyrB topozomerazy II oraz ParC i ParE topozomerazy II. Głównym celem dla chinolonów u bakterii Gram-ujemnych jest podjednostka GyrA. Zmiany sekwencji aminokwasów, np. od 67 alaniny do 106 glutaminy warunkują zmniejszenie wrażliwości na leki z tej grupy. Najczęściej substytucje zachodzą w pozycji 83 (np. Ser → Leu, Trp, Tyr) oraz 87 (np. Asp → Asn, Gly, His, Tyr) podjednostki GyrA, przy czym dla pałeczek *S. maltophilia* oporność warunkowana w ten sposób jest niejasna [47]. V a l d e z a t e i wsp. [53] uważają, że oporność na fluorochinolony u pałeczek *S. maltophilia* jest wynikiem synergicznego działania mechanizmu typu pomp wypływu (efflux pump) i innych dotychczas nie poznanych mechanizmów. Stąd też nie opisuje się oporności związanej z mutacjami w genach topozomerazy II i IV u tego gatunku.

G a r c i a - L e o n i wsp. [16] zwracają uwagę na rolę pomp wypływu SmeDEF oraz SmeVWX w mechanizmie oporności na fluorochinolony u pałeczek *S. maltophilia*.

### 5. Kotrimoksozol

Coraz częściej notowana jest także oporność na trimetoprim/sulfametoksazol, który jest lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń o etiologii *S. maltophilia*. W dotychczas prowadzonych badaniach w Europie, Ameryce Łacińskiej oraz Ameryce Północnej odsetek szczepów

opornych na trimetoprim-sulfametoksazol wynosił 3,8%, przy czym był on wyższy w krajach Ameryki Łacińskiej. W latach 1998–2003 w programie badawczym SENTRY (Antimicrobial Surveillance Program Asia-Pacific region and South Africa – SENTRY) badano 1744 szczepy wyisobnione w Europie, Stanach Zjednoczonych oraz Australii, z których 71 wykazywało oporność na kotrimoksazol [14, 15].

Za oporność na kotrimoksazol odpowiadać mogą integrony klasy 1 przenoszące gen *sul1*, znajdujący się na końcu 3' integronu. Oporność tego typu opisano u szczepów izolowanych w Argentynie oraz na Tajwanie [5, 7, 24]. To leman i wsp. [52] wykazali obecność genów *sul2* u *S. maltophilia* odpowiedzialnych za oporność na trimetoprim/sulfametoksazol. U większości szczepów były one transportowane na dużym plazmidzie (120 kbp), choć niektóre były kodowane chromosomalnie.

## 6. Wielolekooporność

Pojawienie się wielolekoopornych szczepów Gram-ujemnych pałeczek stawia wyzwanie w leczeniu zakażeń szpitalnych o tej etiologii. Szczepy MDR (Multi-drug-Resistant – MDR), czyli szczepy odporne przynajmniej na trzy grupy antybiotyków posiadają zazwyczaj kilka mechanizmów oporności na antybiotyki, np. ograniczenie przepuszczalności osłon komórkowych, wytwarzanie enzymów inaktywujących lek oraz zdolność do aktywnego usuwania antybiotyku [2]. Opisano także oporność typu MDR powiązaną z pompami wpływu, której występowanie związane było z ekspozycją na niskie stężenia tetracykliny. Mechanizm ten odpowiada za aktywne wypompowywanie z komórki bakteryjnej chinolonów, chloramfenikolu oraz aminoglikozydów.

Liaw i wsp. [33] jako pierwsi opisali szczep *S. maltophilia* posiadający gen *bla<sub>IMP-8</sub>* dotychczas opisywany u wielolekoopornych szczepów *Klebsiella pneumoniae* oraz *Enterobacter cloacae*.

Pompy wpływu stanowią coraz częściej opisywany mechanizm oporności na antybiotyki u *S. maltophilia*. Usuwają one poza komórkę nie tylko leki przeciwdrobnoustrojowe, ale również, m.in. toksyny, środki dezynfekcyjne i antyseptyczne. Ze względu na strukturę oraz funkcję dzieli się te systemy transportowe na 5 klas: MFS (Major Facilitator Superfamily), SMR (Small Multidrug Resistance Family), MATE (Multidrug and Toxic Compound Extrusion Family), ABC (ATP-binding Cassette Superfamily) i RND (Resistance-Nodulation-Cell Division Family) [1, 57]. U bakterii Gram-ujemnych ze względu na bardziej złożoną strukturę osłon komórkowych białka transportowe tworzą potrójną strukturę. Struktura transporterów białkowych nie jest

całkowicie poznana. U pałeczek *S. maltophilia* najczęściej wykazywano transportery klasy RND. Zalicza się do nich pompy SmeABC i SmeDEF. Uważa się, że białko błony zewnętrznej SmeC może mieć związek z niezidentyfikowaną pompą warunkującą MDR [32]. Transporter SmeDEF ma związek z opornością, zarówno naturalną, jak i nabytą, na wiele grup antybiotyków, regulowaną przez represor SmeT, kodowaną przez gen *smeT*. Mutacja w genie *smeT* odpowiada za nadekspresję SmeDEF, a tym samym za MDR szczepów *S. maltophilia* [18, 22, 48].

Lin i wsp. [35], a także Huang i wsp. [27] opisali zespół genów *tolC<sub>Sm</sub>-pcm-smeRo-smeO-smeP* związany z obecnością u *S. maltophilia* operonów *smeOP* oraz *smeRo-pcm-tolCSm* odpowiadający za występowanie pompy usuwającej z komórki m.in. kwas naldyksowy, amikacynę, gentamicynę, erytromycynę czy fiolet krystaliczny.

Zhang i wsp. [56] uzyskali hodowlę szczepów MDR *S. maltophilia* poprzez ekspozycję na antybiotyki dwóch szczepów referencyjnych – szczepu ATCC 13637 oraz szczepu *S. maltophilia* ULA-511. Hodowlę zakładano na podłożu agar Luria Broth wzbogaconym w tetracyklinę, chloramfenikol, ciprofloksacynę lub norfloksacynę. Wykazano wpływ obecności tetracykliny na izolację szczepu MDR – szczep *S. maltophilia* D457R. Inny wyodrębniony szczep *S. maltophilia* K1433 wykazywał znaczący wzrost oporności na aminoglikozydy oraz krzyżową oporność na chinolony i aminoglikozydy.

U pałeczek *S. maltophilia* opisano kilkanaście genów warunkujących oporność na wiele antybiotyków, chemioterapeutyków, metale ciężkie, rozpuszczalniki organiczne. Geny takie, jak *smlt0191*, *smlt1669*, *smlt2120*, *smlt2336* oraz *smlt3615* warunkują enzymatyczną oporność na aminoglikozydy [10]. Geny *mlt0032* oraz *smlt1528-30* nadają oporność wielolekową o charakterze transporterów typu MFS. Wiele genów, w tym *smlt4072-74* (*smeDEF*) oraz *Smlt4474-74* (*SmeABC*) warunkują oporność MDR o charakterze pomp RND. Ponadto, zsekwencjonowano geny odpowiedzialne za oporność na miedź, rtęć i arsen [10].

## 7. Antybiotykoterapia zakażeń o etiologii *S. maltophilia*

Zakażenia o etiologii *S. maltophilia* są trudne w leczeniu w związku z coraz szerszym występowaniem szczepów MDR oraz oporności na lek z wyboru w leczeniu zakażeń o tej etiologii – trimetoprim/sulfametoksazol [6].

Sader i wsp. [44] ocenili lekowrażliwość szczepów *S. maltophilia* izolowanych w Stanach Zjednoczonych, Brazylii i Szwajcarii. Pomimo ograniczeń, jakie niosło

za sobą badanie pozwoliło ono na stworzenie podstawowych zasad antybiotykoterapii zakażeń z udziałem *S. maltophilia*.

Za lek z wyboru w zakażeniach o tej etiologii uznano trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol), wobec którego wrażliwych jest większość szczepów. Jednak w związku ze wzrostem odsetka szczepów opornych na ten chemioterapeutyk, M u d e r i wsp. [39] proponowali stosowanie alternatywnych połączeń leków, jak trimetoprim/sulfametoksazol z tikarcyliną i kwasem klawulanowym bądź z cefalosporyną o szerokim zakresie działania. Lekiem z wyboru u chorych z nietolerancją trimetoprimu/sulfametoksazolu powinna być tikarcylina z kwasem klawulanowym. Połączenia antybiotyków z innymi inhibitorami beta-laktamaz takimi, jak piperacylina/tazobaktam, ampicylina/sulbaktam czy tikarcylina/sulbaktam wykazują niedostateczną aktywność wobec *S. maltophilia*. Podobnie połączenia: aztreonam/sulbaktam, aztreonam/tazobaktam z kwasem klawulanowym, karbenicyliną, imipenem lub aztreonamem wykazują niedostateczną aktywność wobec tych bakterii z wyjątkiem zastosowania aztreonamu z kwasem klawulanowym w stosunku 1:1 lub 2:1.

*S. maltophilia* wykazuje naturalną oproność na karbapenemy. H o w e i wsp. [23] wykazali, że meropenem i imipenem są induktorami beta-laktamazy L1, stąd ich stosowanie w leczeniu zakażeń o etiologii *S. maltophilia* jest bezzasadne.

Nowsze chinolony takie, jak sitafloksacyna, gatifloksacyna, trowafloksacyna, sparfloksacyna czy klinafloksacyna wykazują lepszą aktywność wobec *S. maltophilia* niż stare chinoliny takie, jak norfloksacyna. W e i s s i wsp. [59] porównywali aktywność siedmiu fluorochinolonów, spośród których najwyższą aktywność wykazywała klinafloksacyna hamująca wzrost aż 95% spośród 326 badanych szczepów. Wzrost ponad 80% badanych szczepów hamowały także trowafloksacyna, moksifloksacyna oraz sparfloksacyna. W a n g i wsp. [58] wykazali, że fluorochinolony stosowane w monoterapii (ciprofloksacyna lub lewofloksacyna) są równie skuteczne w leczeniu zakażeń o etiologii *S. maltophilia* jak kotrimoksazol.

Aminoglikozydy wykazują słabą aktywność wobec szczepów *S. maltophilia*, przede wszystkim z powodu konstytutywnie produkowanych enzymów modyfikujących aminoglikozydy. Opisywano oporność na wysokie stężenia gentamycyny, tobramycyny i amikacyny.

Znane od 1947 roku antybiotyki z grupy polimyksyn, ze szczególnym uwzględnieniem polimyksyny B i polimyksyny E (kolistyna) zyskują coraz większe znaczenie w leczeniu zakażeń MDR pałeczkami Gram-ujemnymi [38]. N i c o d e m o i wsp. [40] opisywali 75,7% badanych szczepów *S. maltophilia* wrażliwych wobec kolistyny i 77,2% wobec polimyksyny B. G a l e s

i wsp. [15] badali wrażliwość szczepów wobec kolistyny i polimyksyny B i wykazali, że aż 73,9% szczepów było wrażliwych na obydwa leki. I o s i f i d i s i wsp. [29] opisują dożylnie stosowanie kolistyny u pacjentów pediatrycznych w wieku pomiędzy 22 dni a 14 lat w zakażeniach MDR pałeczkami Gram-ujemnymi, w tym *S. maltophilia*. Kolistyna stosowana była w skojarzeniu z aminoglikozydami, karbapenemami, kotrimoksazolem, ceftazydymem lub piperacyliną z tazobaktamem. Spośród 19 pacjentów, sukces terapeutyczny osiągnięto dla 16. Troje dzieci zmarło w czasie leczenia kolistyną. W badaniu tym *S. maltophilia* izolowano z płynu mózgowo-rdzeniowego od pacjenta w wieku 5,5 roku z gruźliczym zapaleniem opon mózgowych oraz z krwi od pacjenta w wieku 14 lat po urazie wielonarządowym. Głównymi obawami przed stosowaniem leków z tej grupy jest ich toksyczność i brak badań nad ich stosowaniem w zakażeniach o tej etiologii.

Leczenie zakażeń o etiologii *S. maltophilia* z użyciem kilku leków przeciwbakteryjnych nadal postaje kontrowersyjne. Opisuje się możliwość zastosowania połączenia trimetoprimu/sulfametoksazolu, karbenicyliny oraz ryfampicyny, wykazujących *in vitro* synergizm, a także zastosowania trimetoprimu/sulfametoksazolu z minocykliną i tikarcyliną z kwasem klawulanowym.

H u i wsp. [25] opisywali stosowanie kotrimoksazolu z ceftazydymem oraz lewofloksacyny z ceftazydymem. Połączenia te wykazywały lepszą skuteczność niż terapia kotrimoksazolem w skojarzeniu z lewofloksacyną.

Z e l e n i t s k y i wsp. [55] opisywali stosowanie kotrimoksazolu z ceftazydymem. Uważa się, że połączenia kotrimoksazolu z tikarcyliną z kwasem klawulanowym lub cefalosporyną III generacji powinny być zarezerwowane dla pacjentów z neutropenią lub w ciężkim stanie ogólnym. W przypadkach opisywanych w piśmiennictwie bardzo często lekami z wyboru były stosowane w monoterapii ciprofloksacyna, ceftazydym bądź ceftriakson, ze skutecznością 100% dla ciprofloksacyny oraz 66,7% dla ceftazydymu i ceftriaksonu. Niektórzy autorzy sugerują możliwość zastosowania chinolonów, jeśli pacjent zgłasza udokumentowaną nietolerancję bądź oporność na kotrimoksazol. Wysoką skuteczność *in vitro* wykazywała w takich przypadkach moksifloksacyna bądź jej połączenie z tikarcyliną i kwasem klawulanowym. F a l a g a s i wsp. [12] w przypadku nadwrażliwości na kotrimoksazol zalecają przeprowadzenie desensytyzacji na ten lek, szczególnie u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, u których inne schematy lekowe zawiodły.

F a r r e l l i wsp. [13] badali 1586 szczepów *S. maltophilia* zgromadzonych w latach 2003–2008 pochodzących z 19 ośrodków medycznych na świecie. Stwierdzili oni synergizm w stosowaniu kotrimoksazolu z tygecykliną oraz amikacyną.

Leki takie, jak kolistyna, fosfomycyna, tygecyklina i doripenem uznaje się aktualnie za jedyne dostępne opcje terapeutyczne, gdy zawiodły inne leki.

Mimo to, w związku z tym, że oporność na trimetoprim/sulfametoksazol utrzymuje się na poziomie niższym niż 5%, chemioterapeutyk ten pozostaje nadal lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń o etiologii *S. maltophilia*.

## Piśmiennictwo

- Al-Hamad A., Upton M., Burnie J.: Molecular cloning and characterization of SmrA, a novel ABC multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* **64**, 731–734 (2009)
- Alonso A., Martinez J.L.: Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 1140–1142 (1997)
- Avison M.B., Higgins C.S., Heldreich C.J. i wsp.: Plasmid location and molecular heterogeneity of the L1 and L2  $\beta$ -lactamase genes of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 413–419 (2001)
- Avison M.B., Higgins C.S., Ford P.J. i wsp.: Differential regulation of L1 and L2  $\beta$ -lactamase expression in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* **49**, 387–389 (2002)
- Barbolla R., Catalano M., Orman B.E., Famiglietti A., Vay C., Smayevsky J., Centron D., Pinerio S.A.: Class 1 integrons increase trimethoprim/sulfamethoxazole MICs against epidemiologically unrelated *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 666–669 (2004)
- Brooke J.S.: New strategies against *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious worldwide intrinsically drug-resistant opportunistic pathogen. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **12**, 1–4 (2014)
- Chang L-L., Lin H-H., Chang Ch-Y., Lu P-L.: Increased incidence of class 1 integrons in trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* **59**, 1038–1039 (2007)
- Chang Y-C., Tsai M-J., Huang Y-W., Chung T-C., Yang T-C.: SmQnrR, a DeoR-type transcriptional regulator, negatively regulates the expression of Smqnr and SmtcrA in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 1024–1028 (2011)
- Chang Y-C., Huang Y-W., Chiang K-H., Yang T-C., Chung T-C.: Introduction of an AmpR-L2 intergenic segment attenuates the induced  $\beta$ -lactamase activity of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **29**, 887–890 (2010)
- Crossman L.C., Gould V.C. i wsp.: The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biol.* **9**, 1–13 (2008) (praca jest dziełem 25 autorów)
- Denton M., Kerr K.G.: Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin. Microbiol. Rev.* **11**, 57–80 (1998)
- Falagas M.E., Valkimadi P.E., Huang Y.T., Matthaiou D.K., Hsueh P.R.: Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systemic review. *J. Antimicrob. Chemother.* **62**, 889–894 (2008)
- Farrell D.J., Sader H.S., Jones R.N.: Antimicrobial susceptibilities of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 2735–2737 (2010)
- Fedler K.A., Biedenbach D.J., Jones R.N.: Assessment of pathogen frequency and resistance patterns among paediatric patient isolates: report from the 2004 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program on three continents. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **56**, 427–436 (2006)
- Gales A.C., Jones R.N., Forward K.R., Linares J., Sader H.S., Verhoef J.: Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999). *Clin. Inf. Dis.* **32**, 104–113 (2001)
- Garcia-Leon G., Salgado F., Oliveros J.C., Sanchez M.B., Martinez J.L.: Interplay between intrinsic and acquired resistance to quinolones in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Environ. Microbiol.* DOI: 10.1111/1462-2920.12408 (2014)
- Gordon N.C., Wareham D.W.: Novel variants of the Smqnr family of quinolone resistance genes in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* **65**, 483–489 (2010)
- Gould V.C., Avison M.B.: SmeDEF-mediated antimicrobial drug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* isolates having defined phylogenetic relationships. *J. Antimicrob. Chemother.* **57**, 199–203 (2006)
- Gould V.C., Okazaki A., Avison M.B.:  $\beta$ -lactam resistance and  $\beta$ -lactamase expression in clinical *Stenotrophomonas maltophilia* isolates having defined phylogenetic relationship. *J. Antimicrob. Chemother.* **57**, 199–203 (2006)
- Gracia-Paez J.I., Ferraz J.R., Silva I.A., Rossi F., Levin A.S., Costa S.F.: Smqnr variants in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* in Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* **55**, 417–20 (2013)
- Hancock R.E.W.: Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative Gram-negative bacteria. *Clin. Inf. Dis.* **27**, 93–99 (1998)
- Hernandez A., Mat M.J., Sanchez-Diaz P.C., Romero A., Rojo F., Martinez J.L.: Structural and functional analysis of SmeT, the repressor of the *Stenotrophomonas maltophilia* multidrug efflux pump SmeDEF. *J. Biol. Chem.* **22**, 14428–14438 (2009)
- Howe R.A., Wilson M.P., Walsh T.R., Millar M.R.: Susceptibility testing of *Stenotrophomonas maltophilia* to carbapenems. *J. Antimicrob. Chemother.* **40**, 13–17 (1997)
- Hu L-F., Chang X., Ye Y., Wang Z-X., Shao Y-B., Shi W., Li X., Li J-B.: *Stenotrophomonas maltophilia* resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole mediated by acquisition of *sul* and *dfrA* genes in a plasmid-mediated class 1 integron. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **37**, 230–234 (2011)
- Hu L-F., Gao L-P., Ye Y., Chen X., Zhou X-T., Yang H-F., Liiu Y-Y., Mei Q., Li J-B.: Susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains in China to antimicrobial combinations. *J. Chemother.* DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/1973947814Y.0000000168> (2014)
- Huang Y-W., Lin Ch-W., Hu R-M., Lin Y-T., Chung T-C., Yang T-C.: AmpN-AmpG operon is essential for expression of L1 and L2  $\beta$ -lactamases in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 2583–2589 (2010)
- Huang Y-W., Hu R-M., Yang T-C.: Role of the pcm-tolCsm operon in the multidrug resistance of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* **68**, 1987–93 (2013)
- Huang Y-W., Hu R-M., Chung T-C., Yang T-C.: NagZ-dependent and NagZ-independent mechanisms for  $\beta$ -lactamase expression in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **56**, 1936–1941 (2012)
- Iosifidis E., Antachopoulos Ch., Ioannidou M., Mitroudi M., Sdoukka M., Drossou-Agakidou V., Tsvitanidou M., Roilides E.: Colistin administration to pediatric and neonatal patients. *Eur. J. Pediatr.* **196**, 867–874 (2010)

30. King B.A., Shannon K.P., Phillips I.: Aminoglycoside-69-N-acetyltransferase production by an isolate of *Pseudomonas maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* **4**, 467–468 (1978)
31. Li X-Z., Zhang L., McKay G.A., Poole K.: Role of the acetyltransferase AAC(6')-Iz modifying enzyme in aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* **51**, 803–811 (2003)
32. Li X-Z., Zhang L., Poole K.: SmeC, an outer membrane multidrug efflux protein of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 333–343 (2002)
33. Liaw S.J., Lee Y.L., Hsueh P.R.: Multidrug resistance in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: roles of integrons, efflux pumps, phosphoglucomutase (SpgM), and melanin and biofilm formation. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **35**, 126–130 (2010)
34. Lin C-W., Lin H-C., Huang Y-W., Chung T-C., Yang T-C.: Inactivation of *mrcA* gene derepresses the basal-level expression of L1 and L2  $\beta$ -lactamases in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 2033–2037 (2011)
35. Lin C-W., Huang Y-W., Hu R-M., Yang T-C.: SmeOP-TolCSm efflux pump contributes to the multidrug resistance of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 2405–2408 (2014)
36. Lesco-Bornet M., Pierre J., Sarkis-Karam D., Lubera S., Bergogne E.B.: Susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to six quinolones and study of outer membrane proteins in resistant mutants selected *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **36**, 669–671 (1992)
37. Lockhart S.R., Abramson M.A., Beekmann S.E., Gallagher G., Riedel S., Diekema D.J., Quinn J.P., Doern G.V.: Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *J. Clin. Microbiol.* **45**, 3352–3359 (2007)
38. Moskowitz S.M., Garber E., Chen Y., Clock S.A., Tabibi S., Miller A.K., Doctor M., Saiman L.: Colistin susceptibility testing: evaluation of reliability for cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* **65**, 1416–1423 (2010)
39. Muder R.R., Harris A.P., Muller S., Edmond M., Chow J.W., Papadakis K., Wagener M.W., Bodey G.P., Steckelberg J.M.: Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: a prospective multi-center study of 91 episodes. *Clin. Infect. Dis.* **22**, 508–512 (1996)
40. Nicodemo A.C., Garcia Paez J.I.: Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **26**, 229–237 (2007)
41. Okazaki A., Avison M.B.: Aph(3')-IIc, an aminoglycoside resistance determinant from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 359–360 (2007)
42. Rahmati-Bahram A., Magee J.T., Jackson S.K.: Temperature-dependent aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*; alterations in protein and lipopolysaccharide with growth temperature. *J. Antimicrob. Chemother.* **37**, 665–666 (1996)
43. Rosta S., Mett H.: Physiological studies of the regulation of  $\beta$ -lactamase expression in *Pseudomonas maltophilia*. *J. Bacteriol.* **171**, 483–487 (1989)
44. Sader H.S., Pignatari A.C., Frei R., Hollis R.J., Jones R.N.: Pulsed-field gel electrophoresis of restriction-digested genomic DNA and antimicrobial susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* strains from Brazil, Switzerland, and the USA. *J. Antimicrob. Chemother.* **33**, 615–618 (1994)
45. Saino Y., Inoue M., Mitsuhashi S.: Purification and properties of an inducible cephalosporinase from *Pseudomonas maltophilia* GN12873. *Antimicrob. Agents Chemother.* **25**, 362–365 (1984)
46. Saino Y., Kobayashi F., Inoue M., Mitsuhashi S.: Purification and properties of inducible penicillin beta-lactamase isolated from *Pseudomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **22**, 564–570 (1982)
47. Sanchez M.B., Hernandez A., Rodriguez-Martinez J.M., Martinez-Marinez L., Martinez J.M.: Predictive analysis of transmissible quinolone resistance indicates *Stenotrophomonas maltophilia* as a potential source of a novel family of Qnr determinants. *BMC Microbiol.* **8**, 1–14 (2008)
48. Sanchez P., Alonso A., Martinez J.L.: Regulatory Regions of smeDEF in *Stenotrophomonas maltophilia* strains expressing different amounts of the multidrug efflux pump SmeDEF. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 2274–2276 (2004)
49. Sanchez P., Martinez J.L.: SmQnr contributes to intrinsic resistance to quinolones in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 580–581 (2010)
50. Shimizu K., Kikuchi K., Sasaki T., Takahashi N., Ohtsuka M., Ono Y., Hiramatsu K.: Smqnr, a new chromosome-carried quinolone resistance gene in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **52**, 3823–3825 (2008)
51. Simm A.M., Higgins C.S., Carenbauer A.L., Crowder M.W., Bateson J.H., Bennett P.M., Clarke A.R., Halford S.E., Walsh T.R.: Characterization of monomeric L1 metallo- $\beta$ -lactamase and the role of the N-terminal extension in negative cooperativity and antibiotic hydrolysis. *J. Biol. Chem.* **277**, 24744–24752 (2002)
52. Toleman M.A., Bennett P.M., Bennett D.M.C., Jones R.N., Walsh T.R.: Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of *sul* genes. *Emerg. Infect. Dis.* **13**, 559–565 (2007)
53. Valdezate S., Vindel A., Echeita A., Baquero F., Canto R.: Topoisomerase II and IV quinolone resistance-determining regions in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates with different levels of quinolone susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 665–671 (2002)
54. Vanhoof R., Sonck P., Hannecart-Pokorni E.: The role of lipopolysaccharide anionic binding sites in aminoglycoside uptake in *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* **35**, 167–171 (1995)
55. Zelenitsky S.A., Iacovides H., Ariano R.E., Harding G.K.: Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an *in vitro* infection model of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **51**, 39–43 (2005)
56. Zhang L., Xian-Zhi L., Poole K.: Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: involvement of a multidrug efflux system. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**, 287–293 (2000)
57. Waszążnik A., Grinholc M., Bielawski K.P.: Czynne usuwanie leku z komórki jako jeden z mechanizmów oporności bakterii na środki przeciwdrobnoustrojowe i metody jego zwalczania. *Post. Hig. Med. Dośw.* **63**, 123–133 (2009)
58. Wang Y-L., Scipione M.R., Dubrovskaya Y., Papadopoulos J.: Monotherapy with fluoroquinolone or trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 176–182 (2014)
59. Weiss K., Restieri C., De Carolis E., Laverdiere M., Guay H.: Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* **45**, 363–365 (2000)
60. Wilcox M.H., Winstanley T.G., Spencer R.C.: Outer membrane protein profiles of *Xanthomonas maltophilia* isolates displaying temperature-dependent susceptibility to gentamicin. *J. Antimicrob. Chemother.* **33**, 663–666 (1994)