

**LATVIJAS UNIVERSITĀTE**  
**MEDICĪNAS FAKULTĀTE**

Diplomdarbs

**PLAŠA SPEKTRA BETA LAKTAMĀŽU PRODUCĒJOŠO**  
**GRAM NEGATĪVO BAKTĒRIJU EPIDEMIOLOĢIJA**  
**PLAŠA PROFILA SLIMNĪCĀ**

Autore: Māra Saule  
Stud. Apliecības Nr.: Medi 990020  
Zinātniskais vadītājs: Prof., Dr. Med., Uga Dumpis

RĪGA 2008

## ANOTĀCIJA

ESBL (plaša spektra beta laktamāžu) producējošās baktērijas ir laika gaitā radušies patogēni, kuri slimnīcās un dažās valstīs arī ārpus slimnīcām izplatās epidēmiskā veidā. Klīnicisti, mikrobiologi un infekciju kontroles speciālisti ir noraizējušies par ESBL producējošām baktērijām, jo to izraisītās infekcijas kļūst arvien biežākas, rezistences dēļ ir ierobežota efektīva antibiotiku terapija, kā arī pasliktinās ārstēšanas rezultāti.

### **Pētījuma mērķis**

Laika periodā no 2007.gada septembra līdz 2008.gada marta veikts Latvijā pirmais epidemioloģiski aprakstošs retrospektīvs un prospektīvs pētījums par ESBL producējošiem mikroorganismiem. Pētījuma mērķis ir noskaidrot iespējamus riska faktorus, infekciju lokalizāciju, izplatību nodaļās un iespējamus uzliesmojumus P.Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcā.

### **Materiāli un metodes**

Pamatojoties uz literatūrā aprakstītiem pētījumiem pasaulē, tika izveidota anketa. Par katru ESBL pozitīvu pacientu, ko ziņoja laboratorija, tika aizpildīta anketa. Datu statistiskā analīze veikta datu apstrādes programmā Epi Info 3.4.1.

### **Rezultāti**

No 40 pētījumā iekļautiem pacientiem 65% ir vīrieši un 35% sievietes. Vidējais vecums ir 61 gads. Vislielākais infekciju skaits bijis 2007.gada oktobrī un novembrī. Laboratorijā izdalītās ESBL producējošās baktērijas ir *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* un *E. coli*. Vadošie riska faktori ir iepriekšēja antibiotiku lietošana (85%), urīna katetri (77,5%) un operācijas (62,5%).

### **Secinājumi un ieteikumi**

Pētījumā tika noskaidroti riska faktori, kas saskan ar pasaules pētījumu rezultātiem. Tā kā ESBL producējošo mikroorganismu rezistence palielinās, tad ieteicams izrakstos atzīmēt ESBL infekciju un norādīt konkrētu antibiotiku rezistenci.

## **ABSTRACT**

Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing gram negative bacteria are emerging pathogens. Clinicians, microbiologists, infection control practitioners, and hospital epidemiologists are concerned about ESBL-producing bacteria because of the increasing incidence of such infections, the limitations of effective antimicrobial drug therapy, and the adverse patient outcomes.

### **Objectives**

A descriptive retrospective and prospective study was conducted from September 2007 – March 2008 on ESBL producing microorganisms. Our objective was to identify possible risk factors, localization of infection, spread in departments and possible outbreaks in P.Stradins Clinical University Hospital.

### **Materials and methods**

The questionnaire created was based on the literature about the surveys worldwide. There was distributed a questionnaire about each ESBL patient reported by the laboratory. The statistical analysis of the data had been made with the help of the data processing program Epi Info 3.4.1.

### **Results**

From the 40 patients that were surveyed, gender distribution among males were 65% and 35% among females. The average age was 61 years. The infections were in October and November 2007. ESBL producing bacterias in laboratory were *P. mirabilis*, *K.pneumoniae* and *E. coli*. The highest risk factors were previous use of antibiotics (85%), urine catheters (77,5%) and operations (62,5%).

### **Conclusions and recommendations**

Our surveillance study identified the risk factors that match with worldwide researches. As resistance of ESBL producing pathogen increases, it is recommended to mention ESBL producing bacteria infection and show resistance towards the precise antibiotics.

# SATURS

1. Ievads .....	5
2. Literatūras apskats .....	6
2.1 Ievads .....	6
2.2 ESBL izcelsme .....	8
2.3 ESBL epidemioloģija .....	9
2.4 Riska faktori .....	11
2.5 Ārpus slimnīcas iegūta infekcija .....	13
2.6 Transmisijas risks .....	14
2.7 Infekciju kontroles principi .....	14
2.8 Terapijas iespējas .....	16
3. Materiāli un metodes .....	21
4. Rezultāti .....	23
5. Diskusija .....	33
6. Secinājumi .....	37
7. Literatūras atsauces .....	38
8. Pielikums .....	42

## 1. IEVADS

ESBL (plaša spektra beta laktamāžu) producējošās baktērijas ir laika gaitā radušies patogēni, kuri slimnīcās un dažās valstīs arī ārpus slimnīcām izplatās epidēmiskā veidā. Klīnicisti, mikrobiologi un infekciju kontroles speciālisti ir noraizējušies par ESBL producējošām baktērijām, jo to izraisītās infekcijas kļūst arvien biežākas, rezistences dēļ ir ierobežota efektīva antibiotiku terapija, kā arī pasliktinās ārstēšanas rezultāti.

Latvijā šis ir pirmais epidemioloģiski aprakstošs pētījums saistībā ar ESBL producējošo baktēriju infekcijām. Pētījums veikts P.Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcā, kas ir plaša profila klīnika. Pētījuma mērķis ir noskaidrot iespējamus riska faktoros, biežākās infekciju lokalizācijas un iespējamus uzliesmojumus klīnikā.

Pētījums sastāv no teorētiskās daļas – pasaules literatūras apskats par ESBL producējošo Gram negatīvo baktēriju izplatību un riska faktoriem, rezultātu apkopošanas un analīzes; un praktiskās daļas – darbs ar slimības vēsturēm retrospektīvā un prospektīvā pētījuma laikā, kā arī pacientu iztaujāšana par papildus riska faktoriem, ko nav iespējams uzzināt no slimības vēsturēm.

## 2. LITERATŪRAS APSKATS

### 2.1. IEVADS

$\beta$  laktāmu antimikrobiālie līdzekļi ir visbiežāk lietotā terapija bakteriālo infekciju gadījumos. Pasaulē baktēriju rezistence pret antimikrobiālajiem līdzekļiem kļūst aizvien lielāka. Visbiežākais rezistences mehānisms ir  $\beta$  laktamāžu veidošana. Šie enzīmi ir daudz un tie nepārtraukti pārveidojas, kas ir kā atbilde uz lielo antibiotiku patēriņu, novedot līdz plaša spektra  $\beta$  laktamāžu (extended spectrum  $\beta$ -lactamases - ESBL) veidošanai. ESBL veidojošo baktēriju infekcijas sastopamas gan kā atsevišķi gadījumi, gan kā uzliesmojumi klīnikās, īpaši intensīvās terapijas nodaļās (ITN). Rezultātā palielinās ārstēšanas izmaksas un gultas dienu skaits. (Samaha – Kfoury et al., 2003)

### $\beta$ laktāmu darbības mehānisms

$\beta$  laktāmi ir antimikrobiālo līdzekļu grupa, kas sastāv no četrām galvenajām grupām: penicilīni, cefalosporīni, monobaktāmi un karbapenēmi (Tab.1).  $\beta$  laktāmu antibiotikas uz baktērijām darbojas caur diviem mehānismiem, kuru mērķis ir šūnas sienas sintēzes inhibīcija. Pirmkārt, tās inkorporējas baktērijas šūnas sienā un inhibē transpeptidāzes enzīma darbību, kas ir atbildīgs par šūnas sienas veidošanu. Otrkārt, tās pievienojas penicilīnu saistošajiem proteīniem, kas normāli nomāc šūnas sienas hidrolāzes, tādā veidā atbrīvojot šīs hidrolāzes, kas tālāk noārda baktēriju šūnas sienu.

**Tab.1  $\beta$  laktāmu grupas un to piemēri**

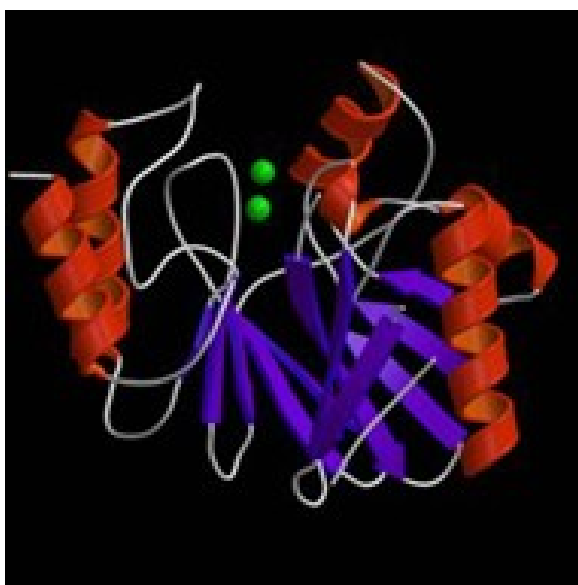
<b><math>\beta</math> laktāmu grupas</b>	<b>Piemēri</b>
Penicilīni	Penicilīns G, penicilīns
	Penicilināzes rezistentie penicilīni: meticilīns, nafcilīns, oksacilīns, kloksacilīns
	Aminopenicilīni: ampicilīns, amoksicilīns
	Karboksipenicilīni: karbenicilīns, tikarcilīns
	Ureidopenicilīni: mezlocilīns, piperacilīns
Cefalosporīni	I paaudze: cefazolīns, cefalotīns, cefaleksīns
	II paaudze: cefuroksīms, cefaklors, cefamandols, cefamicīni (cefotetāns, cefoksitīns)
	III paaudze: cefotaksīms, cetriaksons, cefpodoksīms, cefizoksīms, cefoperazons, ceftazidīms
	IV paaudze: cefepīms, cefpiroms
Karbapenēmi	Imipenēms, meropenēms, ertapenēms
Monobaktāmi	Aztreonams

Lai apietu šos antibiotiku darbības mehānismus, baktērijas pretojas veidojot  $\beta$  laktāmus inaktivējošus enzīmus ( $\beta$  laktamāzes) vai pārveidotus penicilīnu saistošos proteīnus. (A. Žileviča, 2004)

### **$\beta$ laktamāzes**

$\beta$  laktamāžu sintēze notiek vai nu hromosomāli, vai plazmīdu mediēti. Plazmīdas ir galvenais baktēriju rezistences izplatīšanās iemesls, jo starp Gram negatīvajām baktērijām tās tiek pārnestas konjugācijas ceļā. Šī pārnese ir atbildīga rezistences uzliesmojumos, jo īpaši tad, ja klīnikā nav pienācīgu infekciju kontroles pasākumu. (Samaha – Kfoury et al., 2003; Livermore D. M., 2008)

#### **Att.1 $\beta$ laktamāzes molekulārā uzbūve**



<http://www.kcl.ac.uk/schools/biohealth/research/randall/bsutton.html>

Visas  $\beta$  laktamāzes var iedalīt 4 klasēs, no kurām nozīmīgākās ir A, C un D. A klasei pieder plazmīdu determinētās penicilināzes un cefalosporināzes. To varianti ir dažādi:

- šaura spektra (stafilokoku penicilināzes)
- plaša spektra – TEM1, TEM2, SHV1 plazmīdas determinē rezistenci pret penicilīniem un 1., 2. paaudzes cefalosporīniem; penicilināzes un cefalosporināzes ir jutīgas pret  $\beta$  laktamāžu inhibitoriem

- paplašināta spektra – TEM3, SHV2 u.c. plazmīdas determinē rezistenci arī pret plaša spektra cefalosporīniem; paplašinātā spektra  $\beta$  laktamāzes nodrošina mikroorganismu rezistenci pret visiem penicilīniem, cefalosporīniem un aztreonāmu.

C klasei pieder galvenokārt hromosomālās cefalosporināzes, kā arī penicilināzes, kas raksturīgas gandrīz visām Gram negatīvajām baktērijām; enzīmi ir aktīvi pret visiem  $\beta$  laktāmiem, arī pret plaša spektra cefalosporīniem, izņemot karbapenēmus. (A. Žileviča, 2004)

## 2.2 ESBL IZCELSME

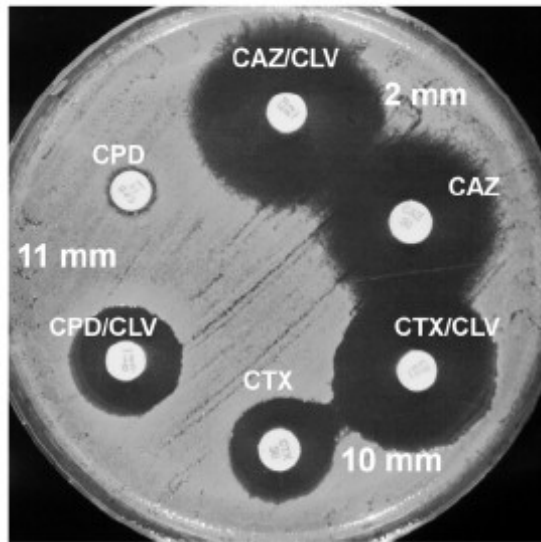
ESBL producējošās baktērijas ir laika gaitā radušies patogēni, kuri slimnīcās un dažās valstīs arī ārpus slimnīcām izplatās epidēmiskā veidā. Klīnicisti, mikrobiologi un infekciju kontroles speciālisti ir noraizējušies par ESBL producējošām baktērijām, jo to izraisītās infekcijas kļūst arvien biežākas, rezistences dēļ ir ierobežota efektīva antibiotiku terapija, kā arī pasliktinās ārstēšanas rezultāti. (Harris et al., 2007)

Producējot šos enzīmus, mikroorganismi (pārsvarā *K. pneumoniae* un *E. coli*) pielāgojas, inaktivējot jaunākos trešās paaudzes cefalosporīnus (tādus kā cefotaksims, ceftazidims un ceftriaksons). Bez tam, ESBL producējošās baktērijas bieži ir rezistentas pret citām antibiotiku grupām, tādējādi vēl vairāk ierobežojot medikamentu izvēli (Stürenburg et al., 2003; Rossolini et al., 2008)

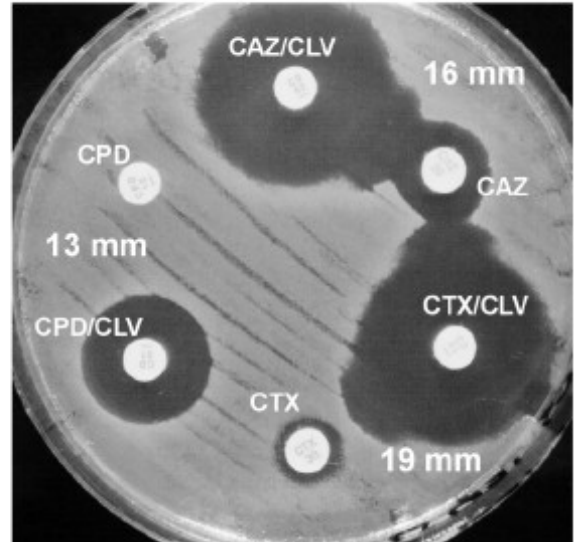
ESBL ir spējīgas hidrolizēt lielāko daļu no pašreiz lietojamām  $\beta$ -laktāmu antibiotikām. ESBL kopā ar hromosomu kodētām C klases cefalosporināzēm rada šodien dominējošo rezistences mehānismu Gram negatīvajās baktērijās. Pēc definīcijas, ESBL ir A vai D molekulārās klases  $\beta$ -laktamāzes, kuras inhibē tādi  $\beta$ -laktamāžu inhibitori kā klavulānskābe, sulbaktāms vai tazobaktāms. Rezultātā rodas rezistence ne tikai pret penicilīniem, pirmās un otrās paaudzes cefalosporīniem, bet arī pret trešās paaudzes cefalosporīniem un monobaktāmiem (aztreonāms). (Asensio et al., 2000) Cefamicīni un karbapenēmi (imipenēms, meropenēms, ertapenēms) saglabā savu aktivitāti. ESBL parasti bloķē  $\beta$ -laktamāžu inhibitori klavulānskābe, sulbaktāms vai tazobaktāms, bet tie ir neefektīvi pret C klases enzīmiem. (Stürenburg et al., 2003)

## Att. 2 ESBL producēšanas noteikšana

### *K. oxytoca* (CTX-M-1)



### *E. coli* (TEM-52)



ESBL noteikšana izmantojot kombinēto disku testu. Redzama zonu diametru atšķirība ap cefotaksima (CTX), ceftazidima (CAZ), cefpodoksima (CPD) diskiem kombinācijā ar klavulānskābi (CLV) un diskiem, kur minētie aģenti ir vieni paši. Zonas diametra palielināšanās par  $\geq 5$  mm vismaz vienā kombinācijā norāda uz ESBL producēšanu.

Kopš 1983.gada, kad ESBL producējošie mikroorganismi tika pirmo reizi atpazīti, tie ir izplatījušies visā pasaulē. Tieši pēdējo gadu laikā ESBL biežums ir strauji pieaudzis un tagad to uzskata par nozīmīgu problēmu slimnīcās, it īpaši intensīvās terapijas nodaļās. Ja ar ESBL inficētie pacienti nesaņem adekvātu empīrisku terapiju, pieaug fatāla slimības iznākuma risks (Canton et al., 2008)

## 2.3 ESBL EPIDEMIOLOĢIJA

Pētījumos, kas veikti no 1996.gada līdz 2006.gadam novēro ESBL pieaugumu visā pasaulē, tai skaitā, Ziemeļamerikā, Dienvidamerikā un Eiropā. (Harris et al., 2007; Stürenburg et al., 2003; Ben-Ami et al., 2006; Canton et al., 2008). ESBL uzskaiti apgrūtināta standartizētas laboratoriskās apstiprināšanas un uzskaites trūkums.

Eiropas valstīs ESBL izplatība ievērojami atšķiras. Lielā pētījumā, kurā piedalījās 31 centrs no 10 Eiropas valstīm, analizējot 1610 *E. coli* un 785 *K. pneumoniae* kultūru kolekciju, secināja, ka ESBL izplatība *Enterobacteriaceae* bija robežās no 1-5% Ziemeļeiropas centros (piem., Vācijā) līdz 39-47% Austrumeiropas centros. Arī citos pētījumos Ziemeļeiropas valstīs

novēroja zemu ESBL-producējošo Enterobacteriaceae (piem., 3% Zviedrijā, <1% Holandē) izplatību. Itālijā, valsts mēroga pētījumā 1999.gadā no desmit mikrobioloģijas laboratorijām ņemtie rezultāti parādīja, ka 20,0% no 946 *K. pneumoniae*, 1,2% no 4604 *E. coli*, 16,3% no 805 *P. mirabilis*, 15,1% no 166 *K. oxytoca* kultūrām saturēja ESBL. Spāņu pētījumā no 1962 *E. coli* kultūrām, kas tika savāktas no 27 laboratorijām 2001.gadā, atklāja, ka 1,5% producēja ESBL. Francijā multicentru pētījumā 5 gadu novērojuma periodā (1996-2000) kopumā ESBL proporcijas bija 11,4% no 6121 *K. pneumoniae* un 47,7% no 2353 *E. aerogenes*. Vācijā multicentru pētījumā 2001.gadā kopējās proporcijas ar ESBL bija 8,2% no 268 *K. pneumoniae*, 0,8% no 619 *E. coli*, un 1,3% no 152 *K. oxytoca* kultūrām (<http://www.p-e-g.de/resistenz>)

Lielākajā daļā pētījumu *E. coli*, *K. pneumoniae* un *K. oxytoca* atzīmē kā biežākās ESBL producējošās baktērijas. Tomēr pēdējos gados ESBL arvien biežāk novēro arī citām baktērijām. Piemēram, atsevišķos ģeogrāfiskos apgabalos ESBL novēro arī *Proteus mirabilis*. (Stürenburg et al., 2003) SENTRY Antimikrobiālā Uzraudzības Programma demonstrēja, ka no 1997-1999.gadam Latīņamerikas valstīs un Eiropā ESBL veidošanās biežums *P.mirabilis* sasniedz attiecīgi 22,4 un 11,1%. ESBL biežums pieaug arī *Salmonella spp.* Tam būtu jāpievērš īpaša uzmanība, jo šīs baktērijas var kļūt par mājiopu mikrofloras sastāvdaļu un tādējādi nonākt pārtikas ķēdē. (Winokur et al., 2001)

Pēdējie pieejamie EARSS dati uzrāda ESBL pieaugumu invazīvajās *E.coli* kultūrās, kas ņemtas no asins uzņēmumiem, un kuri ir rezistenti uz plaša spektra cefalosporīniem. Šo kultūru proporcija, kas uzrāda ESBL, 28% ir Bulgārijā, 16% Kiprā un Rumānijā, un 12% Portugālē ([www.rivm.nl/earss/result/](http://www.rivm.nl/earss/result/)). Līdzīgi rezultāti parādījās MYSTIC novērojumu programmā (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection), kur ESBL producējošo *E.coli* kultūru pieaugums ir no 1997.gada (2,1%) līdz 2004.gadam (10.8%). Spānijā 40 centru pētījumā 2000.gadā četru mēnešu periodā ESBL visbiežāk novēroja *K. pneumoniae* un *E. coli*. Visvairāk *K. pneumoniae* izolātu atrada hospitalizētajiem pacientiem, kamēr *E.coli* izolāti saistījās ar sabiedrībā iegūtu infekciju. (Canton et al., 2008)

Itālijā stacionētajiem pacientiem ESBL visbiežāk novēroja *E.coli*. Ārpus stacionāra iegūtajās infekcijās dominēja ESBL pozitīvi *P.mirabilis*. Visvairāk izolātu tika iegūts no urīnceļu infekcijām. (Luzzaro et al., 2006)

Lielbritānijā īpašas problēmas sagādā pēkšņais ESBL pieaugums ārpus slimnīcas izraisītās urīnceļu infekcijās, kaut arī kopumā ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* prevalence Lielbritānijā ir zemāka kā citās Eiropas valstīs (Woodford et al., 2004)

Tādās Ziemeļu un Ziemeļrietumu Eiropas valstīs kā Vācija, Norvēģija un Zviedrija, kurās tradicionāli novēro zemu antibiotiku rezistenci, pētījumos tomēr novēro augstu ESBL prevalenci. (Tofteland et al., 2007)

## 2.4 RISKĀ FAKTORI

ESBL veidošanos un izplatību veicina vairāki riska faktori. Biežāk aprakstītie ir ilgstoša hospitalizācija vai uzturēšanās intensīvās terapijas nodaļā, otrreizēja hospitalizācija, ilgstoša vairāku antibiotiku lietošana, īpaši izceļot plaša spektra cefalosporīnus. (Bisson et al., 2002; Lautenbach et al., 2001)

Papildus risks rodas pacientiem ar invazīvām ierīcēm (piem., centrālais venozais katetrs, arteriālie katetri, žults drenāžas katetri vai urīna katetri), kā arī ar intubāciju, mehānisko ventilāciju un hronisku slimību (malignitāte, sirds mazspēja). (Ho et al., 2002)

Lautenbach et al. pētījumā tika iekļauti 33 pacienti ar ESBL producējošām *E. coli* un *K. pneumoniae* infekcijām, 25 (75,8%) no tiem bija *K. pneumoniae* infekcija un 8 (24,2%) bija *E. coli* infekcija. Infekcijas vietas bija dažādas: urīnceļi – visbiežākā (51,5%), brūce (15,2%), centrālais venozais katetrs (12,1%), asinis (9,1%), elpceļi (9,1%) un abdomināli (3%). Biežāk infekcija bija vīriešiem. Pacienti tika salīdzināti ar kontroles grupu. Inficētajiem pacientiem pārsvarā bija nozokomiāla infekcija, garāka uzturēšanās klīnikā pirms inficēšanās brīža, centrālais venozais katetrs vai urīna katetrs neatkarīgi no stacionēšanas vietas. Nieru nepietiekamība un cukura diabēts bija biežāk sastopama pētījuma pacientiem nekā kontroles grupai, lai gan statistiski lielas atšķirības nebija. Nopietnākā lieta bija kumulatīvā antibiotiku ekspozīcija (antibiotiku skaits un kopējais terapijas ilgums), kā arī lielāka plaša spektra cefalosporīnu, fluorhinolonu, aminoglikozīdu, kotrimoksazola, vankomicīna un metronidazola iedarbība nekā kontroles grupai. (Lautenbach et al., 2001)

Harris et al pētījumā Merilendas Universitātē, Baltimorā, tika ņemti perianālie paraugi no visiem ITN pacientiem pirmo 48 stundu laikā pēc iestāšanās. Pacienti tika pārbaudīti, lai uzlabotu infekciju kontroles kvalitāti uz vankomicīnrezistentajiem enterokokiem. Visiem pacientiem, kas tika iekļauti pētījumā, tika ievākti dati par iepriekšēju antibiotiku lietošanu klīnikā, hospitalizācijas ilgumu pirms ievietošanas ITN, blakus esošām slimībām, iepriekšējām pozitīvām kultūrām. Antibiotiku lietošanas ilgums tika novērtēts periodā starp stacionēšanu un ievietošanu ITN. Antibiotiku lietošana tika analizēta kā binārs mainīgais; ja antibiotikas tika saņemtas iepriekš minētajā periodā, tas tika klasificēts kā lietotājs neatkarīgi no saņemtās devas. Arī antibiotiku lietošanas ilgums netika analizēts. Pētījumā iekļāva 5209 pacientus, no kuriem 4398 pacientiem bija viena iepriekšēja iestāšanās ITN un 618 pacientiem tādas bija jau vairākas. Vidējais pacientu vecums bija 55 gadi. No visiem pētījuma pacientiem 117 (2%) pacientiem bija kolonizēti ar ESBL producējošo *E. coli* vai *Klebsiella* pie iestāšanās ITN. 76 (65%) pacientu bija kolonizēti ar ESBL producējošo *E. coli*, 55 (47%) bija kolonizēti ar *Klebsiella* un 14 (12%) bija kolonizēti ar abām. Harris et al. secināja, ka vidējais vecums > 60 gadiem (OR 1,79, 95% CI 1,24 – 2,60), iepriekšēja piperacilīna – tazobaktāma lietošana stacionārā (OR 2,11, 95% CI 1,34 – 3,31) un iepriekšēja vankomicīna lietošana stacionārā (OR 2,05 95% CI 1,36 – 3,10) ir neatkarīgi riska faktori.

Piperacilīna – tazobaktāma lietošana var būt kauzāls riska faktors kolonizācijai ar ESBL producējošiem mikroorganismiem. Piperacilīns – tazobaktāms ir efektīvs ESBL producējošām baktērijām tikai tad, ja baktēriju skaits ir mazs. Līdz ar to, ņemot vērā zarnu floru, piperacilīns – tazobaktāms var nebūt efektīvs ESBL producējošo baktēriju ārstēšanai sakarā ar ierosinātāja efektu un zemo piperacilīna – tazobaktāma koncentrāciju zarnu lūmenā.

Vankomicīns var būt riska faktors caur relatīvu normālās mikrofloras iznīcināšanu un tai sekojošu kolonizāciju caur horizontālu transmisiju ar ESBL celmiem pirms iestāšanās ITN. (Harris et al., 2007)

## 2.5 ĀRPUS SLIMNĪCAS IEGŪTA INFEKCIJA

ESBL producējošie organismi parasti tiek izdalīti slimnīcas vidē - intensīvās terapijas nodaļās, arī ķirurģijas, pediatrijas un neonatoloģijas, kā arī onkoloģijas nodaļās. (Paterson et al., 2005) Tomēr šie mikroorganismi ir izplatījušies arī uz citām veselības aprūpes iestādēm un pēdējo gadu laikā ESBL producējošo baktēriju infekcija arvien vairāk tiek konstatēta starp ambulatoriem pacientiem. (Warren et al., 2008) Galvenā loma šajā situācijā ir ESBL producējošam *E. coli*, molekulārajā līmenī CTX-M tipa ESBL, kas strauji izplatās visā pasaulē. (Canton et al., 2008)

Tā ir ļoti nozīmīga klīniska problēma, jo ESBL producējošie organismi ir ne tikai rezistenti pret penicilīniem un cefalosporīniem, bet bieži arī pret trimetoprimu – sulfametoksazolu un fluorhinoloniem. (Paterson et al., 2005) Tādējādi šie organismi var būt rezistenti pret lielāko daļu antibiotiku, ko parasti rekomendē sadzīvē iegūtas *Enterobacteriaceae* infekcijas ārstēšanai. (Rodriguez – Bano et al., 2008)

Ziņojumi no ASV un Francijas ir uzrādījuši, ka ESBL producējošo baktēriju parādīšanās ilglaicīgās aprūpes iestādēs (pansionātos vai rehabilitācijas iestādēs), kā arī ambulatorie pacienti ar hroniskām slimībām, var kalpot kā ESBL producējošo organismu rezervuāri, caur kuriem tālāk infekcija tiek ienesta slimnīcā. Dažreiz ambulatoro pacientu rezervuārs var būt pārsteidzoši liels. Pētījums Maikla Rīza (Michael Reese) klīnikā Čikāgā parādīja, ka trīs ceturtdaļas ceftazidīma rezistentās Gram negatīvās kultūras iegūtas tikko no pansionātiem hospitalizētiem pacientiem. 80% šo gadījumu ceftazidīma rezistentie organismi bija klātesoši jau pie iestāšanās klīnikā. Svarīgākais no epidemioloģiskā viedokļa ir tas, ka jebkurā brīdī var pastāvēt pacientu subpopulācija, kas kolonizēti ar antibiotiku rezistentiem mikroorganismiem, kuri nav noteikti, līdz tiek veikti kādi kolonizācijas pārbaudes darbi. (Einhorn et al., 2002)

Pitout et al. pētījumā Kalgari tikai 29% no visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem bija nozokomiāli iegūta ESBL infekcija. Līdzīgi skaitļi parādījās multicentru pētījumā Spānijā, kur iekļāva tikai sadzīvē iegūtās infekcijas. (Rodriguez-Bano et al., 2004)

## 2.6 TRANSMISIJAS RISKS

ESBL veidošanās un epidemioloģija slimnīcas vidē parasti ir sarežģīta un saistās arī ar citiem faktoriem. Dažreiz pacienti no pansionātiem vai citām ilga laika aprūpes institūcijām ienes šādus organismus slimnīcā. (Einhorn et al., 2002) Pārnesšana no pacienta uz pacientu pārsvarā notiek ar medicīniskā personāla rokām. Tomēr daži ESBL uzliesmojumi bijuši dažādu medicīnas ierīču kontaminācijas dēļ, piem., termometri vai kontaminēts ultrasonogrāfijas gēls. (Rogues et al., 2000)

Viena no lielākajām problēmām ir intensīvās terapijas (reanimācijas) nodaļas, jo bieži, šeit lietotās imunosupresijas, invazīvās diagnostikas un terapijas procedūru dēļ, nonāk līdz nenovēršamai pacienta kolonizācijai, kā arī infekcijai. Pārnesi no pacienta uz pacientu veicina plaša spektra antibiotiku bieža lietošana. Turklāt ITN parasti ir skaitā nepietiekams un pārslogots personāls, kā arī netiek ievēroti infekciju kontroles pasākumi, kas tikai veicina ESBL pozitīvu baktēriju izplatību. (Stürenburg et al., 2003)

## 2.7 INFEKCIJU KONTROLES PRINCIPI

Pacienta izolācija un kontakta piesardzības pasākumu ievērošana ir galvenie infekciju kontroles pasākumi ESBL pozitīvo baktēriju izraisītu slimības uzliesmojumu ierobežošanai. Lielākā daļa vadlīniju iesaka kontakta piesardzības pasākumu pielietošanu tādiem multirezistentajiem mikroorganismiem kā ESBL producējošās baktērijas, VRE (vankomicīna rezistentie enterokoki), MRSA (metecilīna rezistentie *Staph. aureus*) un *Clostridium difficile*.

Bez fiziskas ESBL inficēto un kolonizēto pacientu izolēšanas, rūpīgas antiseptiķu lietošanas (hlorheksidīna vai alkoholiskā roku dezinfektanta lietošanas, cimdu un aizsargdrēbju nēsāšanas), galvenais uzsvars noteikti ir jāliek uz izplatības apstādināšanu ar medicīnisko personālu. Iesaka uz slimības vēsturēm atzīmēt par ESBL infekciju; lietot antiseptiķus tieši pirms un uzreiz pēc inficētā pacienta apskates; nēsāt vienreiz lietojamos halātus; ja iespējams, lietot atsevišķu inficētā pacienta aprūpes aprīkojumu, vai rūpīgi dezinficēt to pirms nākošā pacienta aprūpes; ja pacientu pārvieto uz citu nodaļu, jāinformē ārstējošais ārsts par infekciju. (Stürenburg et al., 2003; Warren et al., 2008)

**Tab. 2 Piesardzības pasākumi kontaktam ar ESBL producējošo mikroorganismu inficētiem vai kolonizētiem pacientiem**

<p>1. Marķēt slimības vēstures / pacientu kartiņas Pievienot ESBL identifikācijas uzlīmi slimības vēsturēm / radioloģisko izmeklējumu aploksnēm.</p> <p>2. Izglītība Jāattīsta sistēma, kas garantē slimnīcas personāla, pacientu un to apmeklētāju izglītošanu par piesardzības pasākumiem un viņu atbildību tos rūpīgi ievērot.</p> <p>3. Piesardzība kontakta laikā</p> <p>3.1. Ja iespējams, pie inficētā pacienta iet tikai tad, kad pārējie pacienti jau aprūpēti.</p> <p>3.2. Rokas rūpīgi mazgāt ar antiseptiķi (piem., hlorheksidīnu vai alkoholiskiem dezinfektantiem) tieši pirms un uzreiz pēc kontakta ar pacientu.</p> <p>3.3. Pacienta aprūpes laikā lietot vienreiz lietojamus cimdus un aizsargtērpus.</p> <p>3.4. Visus klīniskos atkritumus ievietot atsevišķā maisā, kas domāts sadedzināšanai.</p> <p>3.5. Pārvietoties no viena pacienta pie otra drīkst tikai tad, kad dezinficētas rokas, nomainīts aizsargtērps un ir pieejama tīra aparatūra vai jebkāds cits aprīkojums.</p> <p>3.6. Ja iespējams, lietot aprīkojumu, kas īpaši paredzēts ESBL inficētiem vai kolonizētiem pacientiem. Alternatīva – rūpīgi dezinficēt aprīkojumu pirms tā lietošanas nākošajam pacientam.</p> <p>4. Pārvietošana uz citu klīniku (nodaļu)</p> <p>4.1. Ierobežot pacienta pārvietošanu. Ja pārvietošana nepieciešama, jāinformē nodaļa, kas uzņem šo pacientu, lai tiktu saglabāti piesardzības pasākumi kontaminācijas riska samazināšanai.</p> <p>4.2. Pēc iespējas ātrāka pacienta izrakstīšana no slimnīcas, ja nav medicīnisku kontrindikāciju. Ja nepieciešama pārvešana uz citu slimnīcu, jābrīdina tur strādājošie.</p> <p>5. Pacientu izvietošana Ja iespējams, jānovieto pacients atsevišķā telpā. Ja atsevišķa telpa nav pieejama, novietot pacientu vienā palātā ar otru pacientu, kuram ir tā paša mikroorganisma aktīva infekcija, bet nav citu koinfekciju.</p>
---

Klasiskie principi multirezistentu Gram negatīvo baktēriju kontrolei sevī iekļauj selekcijas samazināšanu, izvairoties no visiem aģentiem, pret kuriem mikroorganisms vai plazmīdu donora organisms ir rezistents, kas pārsvarā ir intestinālā *E. coli* gadījumā. Rezistentu *E. coli* celmu nēsāšana gastrointestinālajā traktā jau ilgi ir zināms kā riska faktors rezistentām urīnceļu infekcijām.

Vadlīnijas uzsver arī samazināt procedūru biežumu, kas palielina sekmīgu infekciju risku. Urīna kateterizēšana, endotraheāla vai nazogastrāla intubācija, zarnu operācijas un samazināts sāļsskābes daudzums – tas viss palielina infekcijas risku pārnest Gram negatīvos organismus no

kolonizācijas vietas uz infekcijas vietu. Antibiotiku profilakse invazīvajām procedūrām pacientiem, kas kolonizēti ar ESBL producējošiem mikroorganismiem, jāpielāgo šiem celmiem. (Warren et al., 2008)

Lielbritānijā, Šropšīrā laika periodā no 2003-2006.gadam 86% no ESBL *E. coli* infekcijām bija urīnceļu infekcijas, kas sastādīja 3,5% no slimnīcā un 1,6% no ārpus slimnīcas iegūtām urīnceļu infekcijām. 47% pacientu to diagnosticēja primārās aprūpes iestādēs, bet tikai 20% no tiem nebija iepriekš ārstējušies vietējās slimnīcās vai aprūpes namos. Tika veikta apsekošana, lai sameklētu potenciālos ESBL avotus. Bez slimnīcu apmeklējuma tika ņemta vērā arī kateterizācija un antibiotiku lietošana kā kontrolējama riska faktors. 16 pacienti ar diagnosticētu sadzīves infekciju tika izjautāti par 3 mēnešu periodu 2003.gadā : 87% bija sievietes (vidējais vecums 72 gadi); 50% bija kateterizēti pēdējo 3 gadu laikā; un 94% bijuši hospitalizēti pēdējo 3 gadu laikā; 75% pēdējo 3 gadu laikā saņēmuši antibiotikas, bet vidēji katrs pacients bija saņēmis vienu kursu katru gadu. Pētījums turpinājās 2004.gadā ar ģimenes ārstu palīdzību par 73 pacientiem. 64% no šiem pacientiem bijuši slimnīcā, 18% bija aprūpes namos un 63% bija ārstēti ar antibiotikām pēdējo 3 gadu laikā, lai izārstētu ESBL infekciju. Tikai 7% bija pastāvīgi urīna katetri. 82% sākotnēji ārstēti empīriski ar antibiotikām, uz kurām šis celms bija rezistents. (Warren et al., 2008)

## **2.8 TERAPIJAS IESPĒJAS**

Neskatoties uz pieaugošo ESBL producējošo organismu atpazīstamību kā svarīgu rezistences draudu, nav bijuši randomizēti klīniski pētījumi par šādu infekciju terapiju. Uz 2003.gadu dati par šo patogēnu ārstēšanu ir balstīti tikai uz in vitro antibiotisko aģentu efektivitāti, pētījumiem uz dzīvniekiem, klīnisko gadījumu ziņojumiem, prospektīviem novērošanas pētījumiem un limitētu retrospektīvu informāciju no epidemioloģiskajiem pētījumiem. Terapijas izvēle pie infekcijām, ko izraisījuši šie patogēni, vēl aizvien paliek ļoti ierobežota sakarā ar krustenisko rezistenci (piem., uz aminoglikozīdiem, kotrimaksozolu vai fluorhinoloniem), kā arī ar šo mikroorganismu spēju ražot plaša spektra  $\beta$ -laktamāzes.

## Trešās paaudzes cefalosporīni

Viena no lielākajām problēmām ar cefalosporīniem un ESBL veidotājiem ir inokulācijas efekts. In vitro MIC (minimālā inhibitorā koncentrācija) cefalosporīniem ceļas līdz ar ESBL producējošo organismu inokulācijas celšanas. Inokulācijas efekts ir tipiski redzams ar trešās paaudzes cefalosporīniem, cefotaksimū, ceftriaksonu un ceftazidimū. Lai gan jaunākie ceturtais paaudzes cefalosporīni, cefepims un cefpiroms, ir noturīgāki pret ESBL hidrolīzi nekā trešās paaudzes cefalosporīni, šo aģentu MIC arī būtiski pieaug līdz ar inokulācijas pacelšanos.

Pētījumi uz dzīvniekiem un klīniskā pieredze apstiprina inokulācijas efektu kā klīniski nozīmīgu. Ariffin et al. pētījums uzrādīja 2 gadu prospektīvu uzraudzības pētījumu bērniem pie sepses ar febrilu neitropēniju ceftazidima rezistentas *K. pneumoniae* dēļ. Bērni ar febrilu neitropēniju, saistītu ar ceftazidima sensitīvu *K. pneumoniae*, tika izmantoti kā kontroles grupa. Ar sepsi saistītā mirstība bija augstāka tiem bērniem, kas bija ceftazidima rezistenti (50%) nekā kontroles grupā (13,3%). Pacientiem, kuri nesaņēma atbilstošas antibiotikas (piem., imipenēmu ar vai bez gentamicīna) 48h laikā pēc iestāšanās, bija vairāk fatālu iznākumu nekā tiem, kuri to saņēma. (Stürenburg et al., 2003) Kim et al. ziņoja par 6 gadu retrospektīvu pētījumu ar 142 *E. coli* un *K.pneumoniae* bakterēmijas epizodēm bērniem. Kopējais fatālo iznākumu līmenis ESBL grupā bija ievērojami augstāks nekā ne-ESBL grupā: 12 no 45(26,7%) pret 5 no 87 (5,7%). (Kim et al., 2002)

Pat pie acīm redzamas jutības, ESBL veidošanās netieši norāda par potenciālu terapijas neveiksmi, kad tiek lietoti cefalosporīni. Stürenburg et al. secina, ka trešās paaudzes cefalosporīnus nevajadzētu lietot ESBL producējošo mikroorganismu infekciju ārstēšanai pat tad, ja tā ir šķietami jutīga. (Stürenburg et al., 2003)

## Ceturtais paaudzes cefalosporīni

ESBL producējošo celmu jutība in vitro uz jaunākajiem ceturtais paaudzes cefalosporīniem (galvenokārt cefepimū) ir  $\geq 95$  līdz 100%. Cefepims ir ieteikts kā terapija balstoties uz šiem in vitro jutības datiem. Tomēr, tāpat kā citi cefalosporīni, cefepims ir uzrādījis tīru inokulācijas efektu, ar būtisku MIC paaugstināšanos, kad pieaug mikroorganismu skaits.

Stürenburg et al. savā pētījumā secina, ka cefepimu nevar uzskatīt par pirmās rindas medikamentu pie ESBL producējošo mikroorganismu infekcijām. Cefepimam kombinācijā ar amikacīnu vai citiem aminoglikozīdiem klīniskajos pētījumos nepieciešams labāks novērtējums, pirms varētu konkrēti ieteikt šādu kombinācijas terapiju pie ESBL infekcijām. (Stürenburg et al., 2003)

### **Fluorhinoloni**

Lai gan fluorhinolonu rezistence ir gandrīz vienmēr iekodēta hromosomā, šī iezīme ir raksturīga ESBL veidojošajiem organismiem. Paterson et al. veica prospektīvu pētījumu par *K. pneumoniae* bakterēmiju (452 gadījumi) 12 klīnikās septiņās valstīs. Starp ESBL producējošiem celmiem 18% bija rezistenti arī uz ciprofloksacīnu. Tuvās attiecības starp ciprofloksacīna rezistenci un ESBL veidošanos dažos gadījumos varētu būt saistībā ar mikroorganismu pakļaušanu antibiotiku izlases spiedienam intensīvās terapijas nodaļās (reanimācijā). Nesen tika atklāts, ka savienojot kopā ESBL un hinolonu rezistences gēnu – šāda plazmīda varētu paātrināt vairāku medikamentu rezistences fenotipa attīstību un izplatību. (Stürenburg et al., 2003)

### **Karbapenēmi**

Pašlaik karbapenēmi (piem., imipenēms, meropenēms) tiek uzskatīti par izvēles medikamentu pret ESBL producējošiem mikroorganismiem, jo tie ir pastāvīgi aktīvi pret šiem celmiem gan in vitro, gan in vivo. Karbapenēmi ir ļoti stabili pret ESBL hidrolītisko aktivitāti. Klīniskie novērojumi rāda, ka ar imipenēmu ārstēto pacientu izdzīvošanas iespējas ir lielākas nekā, ja ārstē ar citu antibiotiku kombināciju. (Du et al., 2002) Terapija ar karbapenēmiem tomēr nav bez komplikācijām, jo šo medikamentu izplatītā lietošana ir dārga un saistās ar citu rezistentu baktēriju selekciju (piem., *Pseudomonas spp.* vai *Acinetobacter baumannii*) un/vai superinfekcijām ar citiem iegūtiem rezistentiem patogēniem. (Stürenburg et al., 2003; Harris et al., 2007)

## **$\beta$ laktāmu/ $\beta$ laktamāžu inhibitoru kombinācijas**

Šo enzīmu inhibitoru funkcija ir pilnībā inaktivēt  $\beta$  laktamāzi periplazmatiskajā telpā tā, lai kombinācijas antibiotikas varētu sasniegt tās mērķi – PBP (penicilīnu saistošais proteīns). Lai gan ESBL in vitro ir jutīga uz  $\beta$  laktāmu/  $\beta$  laktamāžu inhibitoru kombināciju, šie medikamenti dažkārt var tikt satriekti ar īpaši lielu daudzumu enzīmu un tādējādi uzrādīt in vivo rezistenci. Bez tam šīs antibiotikas ir arī pakļautas MIC paaugstināšanai līdz ko inokulācija ceļas. Pierādījums, ka šī kombinācija nav droša, nāk no pētījumiem uz dzīvniekiem. Dzīvnieku modeļi ar ESBL producējošo baktēriju infekciju ir parādījuši, ka  $\beta$  laktāmu /  $\beta$  laktamāžu inhibitoru kombinācija var būt efektīva, bet ārstēšana ar šiem medikamentiem ir neefektīvāka nekā terapija ar imipenēmu vai piperacilīna / tazobaktāma plus aminoglikozīda kombināciju, kas šajos pētījumos bija visefektīvākā. (Stürenburg et al., 2003).

## **Aminoglikozīdi**

Aminoglikozīdi var tikt lietoti kā ESBL producējošo baktēriju infekcijas terapija, ja vien celms uz tiem ir jutīgs; tomēr, tā kā ESBL kodējošie gēni parasti tiek pārnesti ar plazmīdām, kas parasti nes arī citus antibiotiku rezistences faktorus, daudzi ESBL celmi ir rezistenti pret aminoglikozīdiem, sevišķi gentamicīnu.

Spānijā 2001. gadā apsekojot 27 klīnikas novēroja, ka rezistence pret ne- $\beta$ -laktāmu antibiotikām bija krietni augstāka ESBL producējošos celmos nekā ne-ESBL celmos - attiecīgi kotrimoksazols 77,3% pret 32,9%, ciprofloksacīns 63,3% pret 17,2% un gentamicīns 16,7% pret 6,3%. (Oteo et al., 2002)

## **Antibiotiku izmantošanas politika**

Selekcijas spiediens, kas noved pie ESBL izplatības, tiek saistīts ar plaša spektra antibiotiku, it īpaši ceftazidīma lietošanu. ESBL producējošo baktēriju infekcijas risks samazinās, samazinot trešās paaudzes cefalosporīnu lietošanu empīriskai terapijai, izglītojot personālu un palielinot alternatīvas terapijas pieejamību.

Viens no labākajiem piemēriem ir Rice et al. darba grupas pētījums. Ceftazidīma rezistentās *K. pneumoniae* infekciju skaits gada laikā palielinājās no 6% līdz 28%. Uzliesmojums

skāra visu slimnīcu, bet vislielākais gadījumu skaits bija tajās nodaļās, kurās biežāk tika lietots ceftazidīms. Pētījumā ESBL selekcijas spiedienu noņēma, aizvietojo ar piperacilīnu / tazobaktāmu, ESBL prevalence ievērojami samazinājās. (Rice et al., 1996)

Līdzīga sakarība tika novērota arī citā pētījumā San Antonio, kur multirezistentas *K. pneumoniae* biežums pozitīvi korelēja ar ceftazidīma lietošanu un negatīvi ar piperacilīna / tazobaktāma lietošanu. (Patterson et al., 2000)

Stürenburg et al. secina, ka pat epidēmisku situāciju kaut kādā mērā var kontrolēt, bet ne pilnībā likvidēt, stingri ierobežojot ceftazidīma terapijas lietošanu multirezistentu *Acinetobacter* infekciju gadījumos. (Stürenburg et al., 2003)

Tā kā pētījumos antibiotiku lietošanas izmaiņas tika īstenotas vienlaicīgi ar kontakta infekcijas kontroles pasākumiem, tad ir grūti secināt, kura iejaukšanās bija dominējošā uzliesmojumu samazināšanai vai novēršanai. Turklāt, aizvietojo plaša spektra cefalosporīnus ar piperacilīnu / tazobaktāmu vai imipenēmu, tas varētu samazināt ESBL rezistenci, bet palielināt piperacilīna / tazobaktāma vai imipenēma rezistentās *P.aeruginosa* infekcijas risku. Līdz ar to izmaiņas antibiotiku politikā vajadzētu veikt monitorējot epidemioloģisko situāciju nodaļā. (Stürenburg et al., 2003)

### 3. MATERIĀLI UN METODEDES

Pētījums tika veikts retrospektīvi un prospektīvi Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā laika periodā no 2007.gada septembra līdz 2008.gada martam. Pētījumā iekļāva pacientus, kuriem laboratoriski bija pierādīta ESBL pozitīva *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* vai *K. oxytoca* kultūra.

Pētījumam nepieciešamie dati iegūti no slimības vēsturēm. Pirmais posms bija iegūt informāciju no laboratorijas par jebkuru pozitīvu ESBL kultūru un to, kurā nodaļā un no kura pacienta tā izsēta. Tālāk sekoja darbs ar slimības vēsturēm, no kurām ievāca nepieciešamos datus un atzīmēja tos anketā, kuras paraugs pievienots Pielikuma sadaļā.

Riska faktoru atzīmēšanai nepieciešamie dati arī ievākti no slimības vēsturēm. Prospektīvā pētījuma laikā, ja pacients bija uz vietas nodaļā, vajadzīgā informācija jautāta arī pašam pacientam. Anketa veidota izmantojot citās valstīs veikto pētījumu rezultātus. Kā riska faktori izvēlēti tie, kas minēti kā biežākie novērotie pasaules pētījumu datos.

No laboratoriskajiem izmeklējumiem ņēma vērā tikai ESBL pozitīvus rezultātus, kā arī parauga veidu, no kurienes ņemts uzsējums.

Iepriekšēja hospitalizācija kā riska faktors atzīmēts tikai tad, ja vēsturē bijis izraksts no iepriekšējās stacionēšanas reizes vai pacients mutiski teicis, ka bijis iepriekš stacionēts. Iepriekšēju antibiotiku lietošanu skatīta ordināciju lapās, kur ņemta vērā medikamentu lietošana līdz atbildes saņemšanas datumam. Atsevišķi saskaitītas arī dienas, cik ilgi pacients saņēmis antibakteriālo terapiju.

Tādi riska faktori kā cukura diabēts, nieru nepietiekamība un malignitāte atzīmēti kā pozitīvi tikai tad, ja tie bijuši norādīti klīniskajā diagnozē. Operācijas ņemtas vērā tikai tad, ja veiktas šajā stacionēšanas reizē. Dati par MRSA meklēti starp laboratoriskajiem izmeklējumiem par pozitīvu kultūru. Ņemts vērā datums, kad kultūra tiek iegūta. Ja datums bijis vēlāks nekā ESBL kultūras iegūšanai, uzskatīts, ka MRSA infekcija pievienojusies.

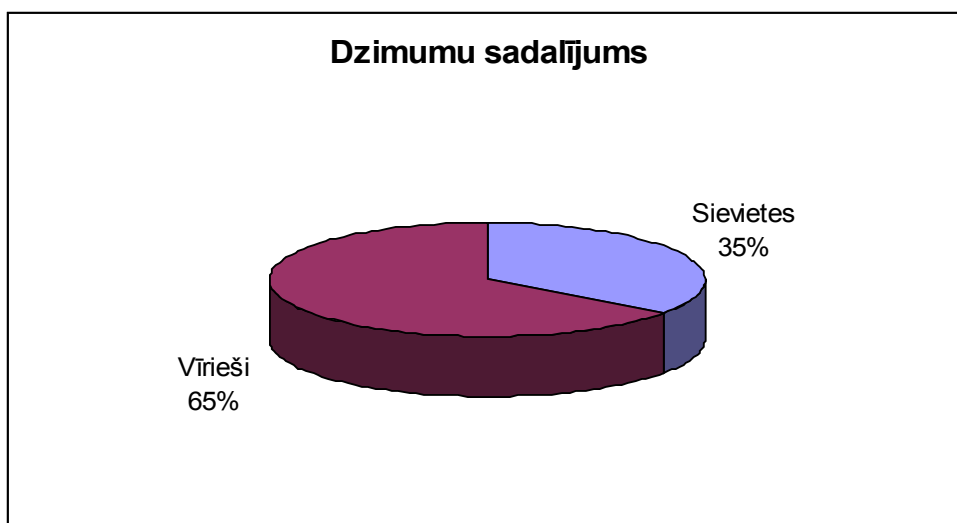
Pacienti, kuri stacionēti atkārtori un kuriem atkārtoti izsēta tā pati ESBL kultūra, kas iepriekšējā stacionēšanas reizē, netika divreiz ievadīti datu analizēšanas programmā. Taču šo pacientu atkārtota stacionēšana ņemta vērā, lai izsekotu iespējamus infekcijas uzliesmojumus konkrētās nodaļās, jo viņi varējuši būt kā infekcijas uzliesmojuma pirmavots. Ja bija pievienojusies jauna ESBL infekcija, pacients atkārtoti ievadīts izveidotajā datu bāzē.

Dati ievadīti un analizēti programmā Epi Info 3.4.1., kur statistiski analizēti 40 pozitīvi ESBL gadījumi.

## 4. REZULTĀTI

Pētījums veikts no 2007.gada septembra līdz 2008.gada martam. Tajā iekļauti 40 pacienti, kuriem bijušas ESBL pozitīvas *E. coli*, *K. pneumoniae* vai *P. mirabilis* kultūras. Dzimumu sadalījums starp sievietēm un vīriešiem attiecīgi bijis 35% (95% CI 20,6% - 51,7%) un 65% (95% CI 48,3% - 79,4%).

Att. 3 Dzimumu sadalījums pie ESBL infekcijas



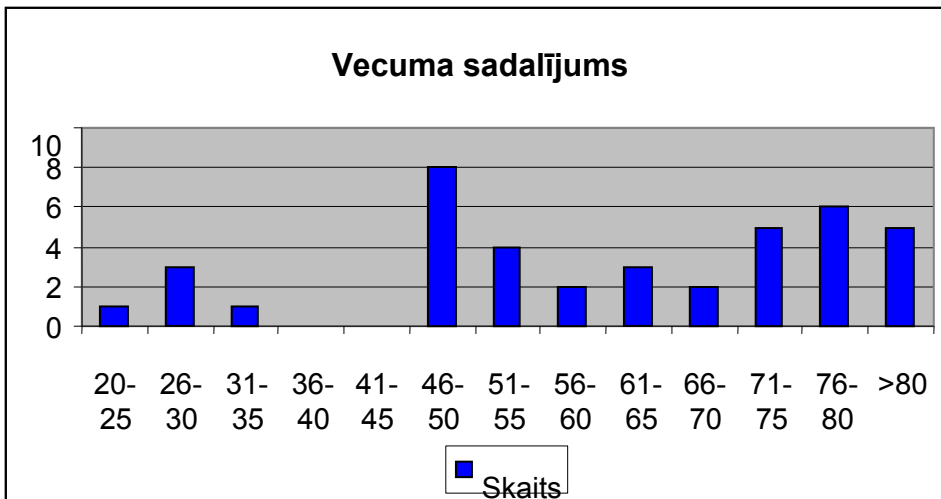
Vecums variē no 21 līdz 97 gadiem, ar vidējo vecumu 61,2 (SD 18,92). Katra dzimuma vidējā vecumā arī nav bijušas izteiktas atšķirības.

Tab. 3 Dzimumu vidējais vecums

Dzimums	Skaitis	Vidējais vecums	SD
Sievietes	14	62,78	19,78
Vīrieši	26	60,35	18,78

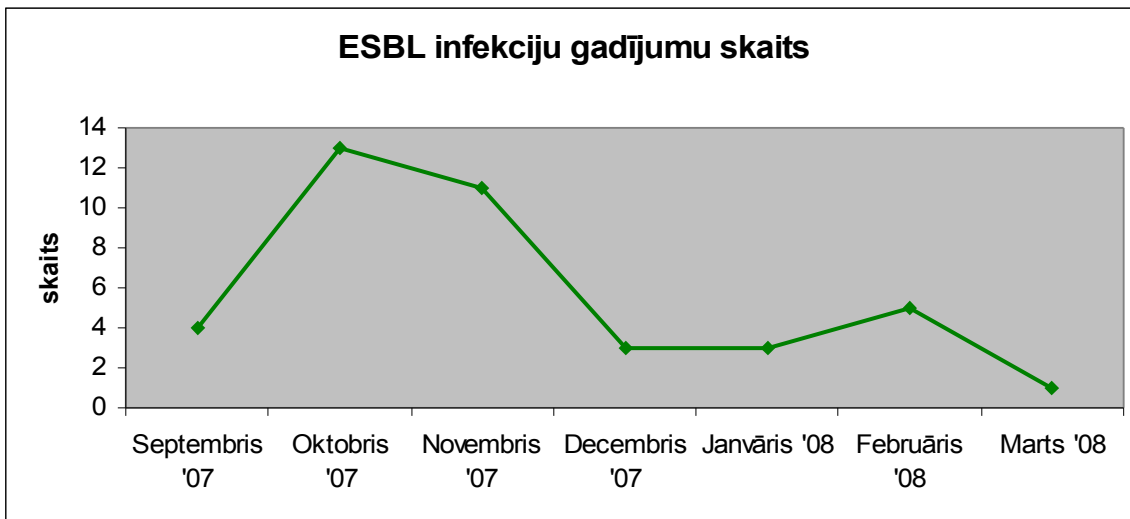
Vecumā līdz 46 gadiem bijuši 5 ESBL infekcijas gadījumi. Uzreiz pēc tam grupā 46 – 50 gadi bija 8 gadījumi, kas ir vislielākais gadījumu skaits jebkurā citā vecuma grupā. Pēc 70 gadu vecuma katrā 5 gadu grupā infekciju skaits bijis līdzīgs. (Att. 4)

Att. 4 Vecuma sadalījums pie ESBL infekcijas



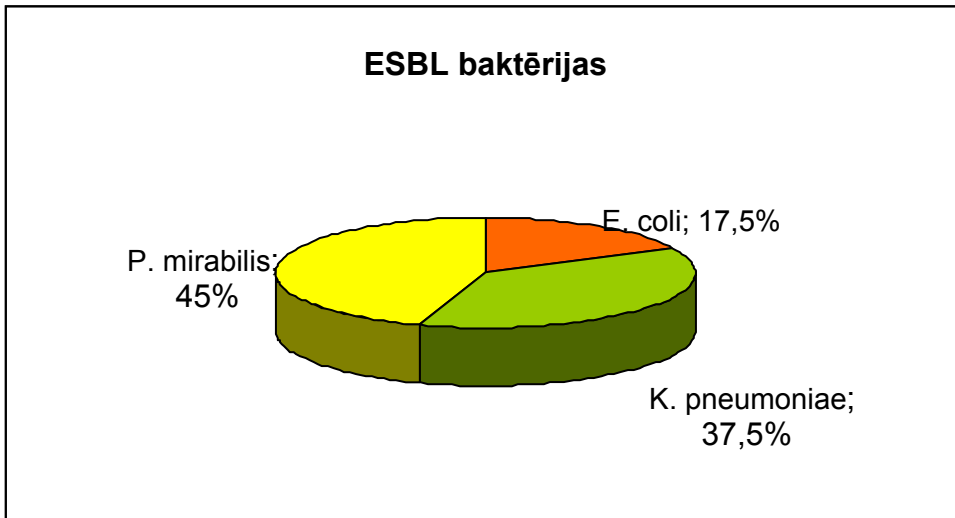
Pētījuma periodā 2007.gada oktobris un novembris bijis ar vislielāko ESBL infekciju skaitu, attiecīgi 13 un 11 gadījumi. Pēc tam sekojusi ievērojama infekcijas samazināšanās, kas nedaudz paaugstinājusies 2008.gada februārī. (Att. 5)

**Att. 5 ESBL infekciju skaits**



Pētījumā iegūtās ESBL pozitīvās kultūras bijušas starp *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*. Literatūrā pieminētā *K. oxitoca* pētījuma laikā nav izolēta nevienā gadījumā. ESBL producējošo *P. mirabilis* un *K. pneumoniae* skaits bijis gandrīz vienāds, attiecīgi 18 un 15 gadījumu. (Tab. 4)

**Att. 6 ESBL producējošo baktēriju sadalījums, %**



**Tab. 4 ESBL producējošo baktēriju gadījumu skaits**

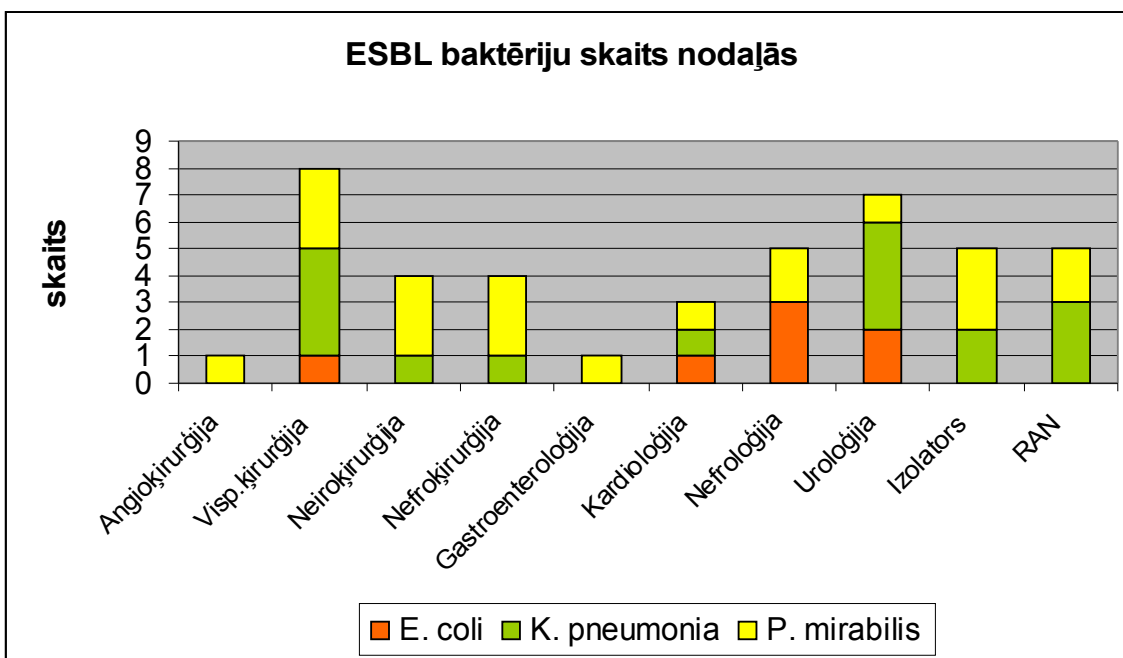
Baktērija	Gadījumu skaits	%	95% CI
<i>E. coli</i>	7	17,5	7,3% - 32,8%
<i>K. pneumoniae</i>	15	37,5	22,7% - 54,2%
<i>P. mirabilis</i>	18	45,0	29,3% - 61,5%

Visbiežāk ESBL producējošo baktēriju infekcijas bijušas sastopamas vispārējās ķirurģijas 20% (95% CI; 9,1% – 35,6%) un uroloģijas nodaļās 17,5% (95% CI; 7,3% - 32,8%). Šajās nodaļās katrā novērotas 4 ESBL pozitīvas *K. pneumoniae* infekcijas. Nākošās ESBL infekciju biežuma ziņā bijušas nefroloģijas un reanimācijas nodaļas, kā arī izolators, kur katrā bija pa 5 gadījumiem.

Nefroloģijas un uroloģijas nodaļās bijuši 5 no 7 ESBL *E. coli* infekcijām. Visās nodaļās novērota vismaz viena ESBL *P. mirabilis* infekcija. (Att. 7.)

Baktēriju sadalījums pa profiļiem atzīmēts ņemot vērā, kurā nodaļā pacientam pirmo reizi parādījusies infekcija. Ja pacients pārvests uz citu nodaļu, iespējamā izplatība šajās nodaļās atzīmēta Tab. 7.

**Att. 7 ESBL producējošo baktēriju gadījumu skaits nodaļās**

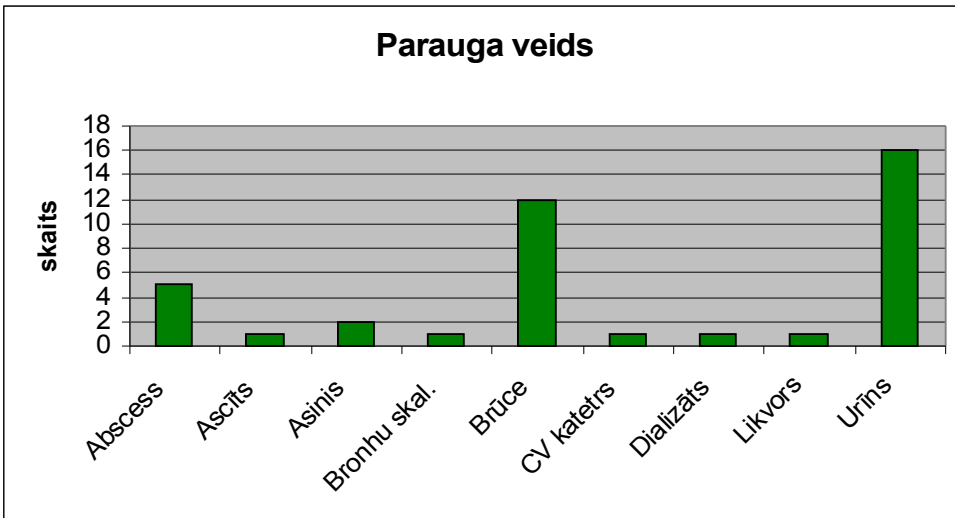


**Tab. 5 Infekciju procentuālais sadalījums pa profiliem**

Profils	Skaits	Procentuāli	95% CI	
Angiokirurgija	1	2,5%	0,1%	13,2%
Vispārējā ķirurgija	8	20,0%	9,1%	35,5%
Neuroķirurgija	4	10,0%	2,8%	23,7%
Nefroķirurgija	1	2,5%	0,1%	13,2%
Gastroenteroloģija	1	2,5%	0,1%	13,2%
Kardioloģija	3	7,5%	1,6%	20,4%
Nefroloģija	3	12,5%	4,2%	26,8%
Uroloģija	7	17,5%	7,3%	32,8%
Izolators	5	12,5%	4,2%	26,8%
RAN	5	5,0%	4,2%	26,8%

Visbiežāk ESBL baktērijas izdalītas no urīna un brūcēm, attiecīgi 16 un 12 gadījumos. No urīna pārsvarā izdalītas ESBL *E. coli* un ESBL *K. pneumoniae*, no brūcēm *K. pneumoniae* un *P. mirabilis*. Tikai 2 gadījumos ESBL kultūra izdalīta no asinīm. (Att. 8)

**Att. 8 ESBL infekcijas lokalizācijas vieta**



Att. 9 Riska faktori, %

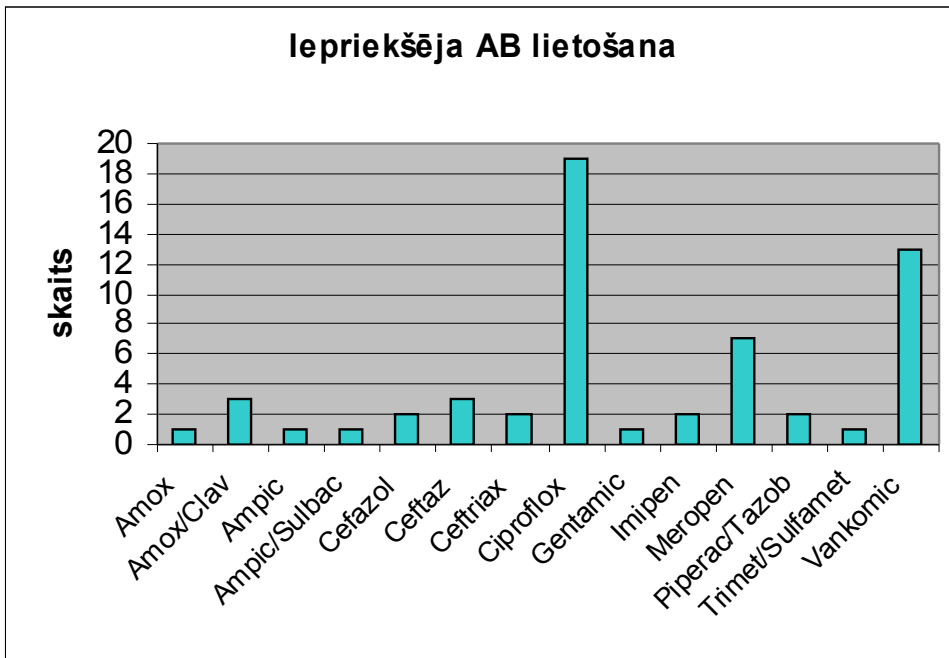


Biežākais riska faktors bijis klīnikā lietotā antibakteriālā terapija. No 40 pacientiem, kam bijusi pozitīva ESBL kultūra, 34 lietojuši antibiotikas. Kā nākošie biežākie riska faktori uzrādās urīna katetri, operācijas un plaušu mākslīgā elpināšana. Iepriekšēja hospitalizācija bijusi pusei no pacientiem. Nieru mazspēja kā riska faktors paliek 7.vietā. 7% pacientu jau bijusi MRSA infekcija līdz pievienojusies ESBL infekcija. Tikai vienā gadījumā ESBL infekcijai pievienojusies MRSA infekcija. (Tab. 6)

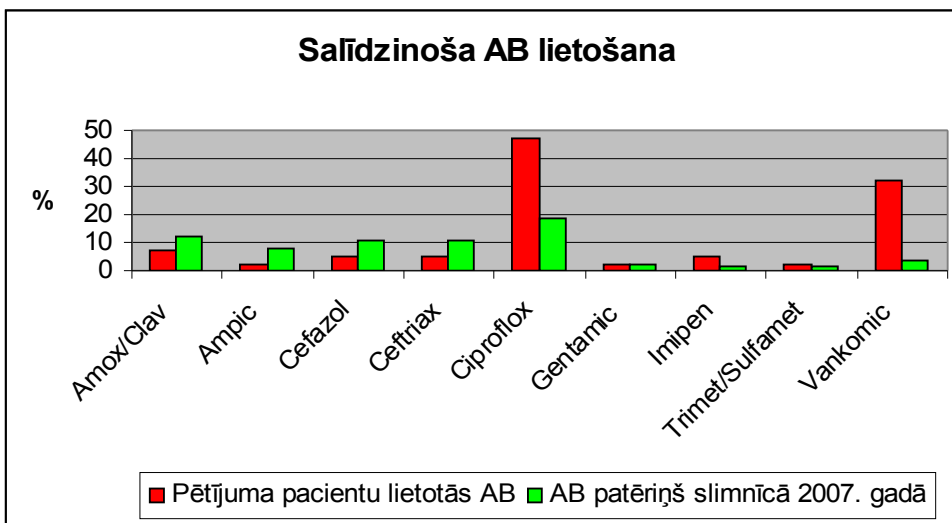
**Tab. 6 Riska faktori**

<b>Riska faktori</b>	<b>Skaitis</b>	<b>Procentuāli</b>	<b>95% CI</b>	
<b>Iepriekš. AB terapija</b>	34	85%	70,2%	94,3%
<b>Urīna katetrs</b>	31	77,5%	61,5%	89,2%
<b>Operācijas</b>	25	62,5%	45,8%	77,3%
<b>Plaušu māksl. elpināšana</b>	25	62,5%	45,8%	77,3%
<b>Iepr.hospitalizācija</b>	22	55%	38,5%	70,7%
<b>CV katetrs</b>	17	42,5%	27,0%	59,1%
<b>Nieru mazspēja</b>	13	32,5%	18,6%	49,1%
<b>Malignitāte</b>	9	22,5%	10,8%	38,5%
<b>Iepriekš MRSA</b>	3	7,5%	1,6%	20,4%

**Att. 10 Pētījuma pacientu iepriekšēja antibiotiku lietošana**



Att. 11 Proporcjonālais sadalījums starp antibiotikām



Tā kā visbiežākais riska faktors bijis tieši stacionārā lietota antibiotiku terapija, Att. 10 parādītas biežāk lietotās antibiotikas pirms infekcijas laboratoriska apstiprinājuma. Ievērojami

liels skaits pacientu saņēmis ciprofloksacīnu – 19 gadījumos. Nākošā biežāk lietotā antibiotika bijis vankomicīns, ko saņēmuši 13 pacienti. Trešās paaudzes cefalosporīni aizņem tikai nelielu daļu no kopējā patēriņa.

Lai salīdzinātu šī pētījuma pacientu biežāk lietotās antibiotikas ar kopējo slimnīcas patēriņu, ņemti dati par 2007.gadu. Ciprofloksacīns bijis patērēts visvairāk, taču pētījuma pacienti to lietojuši gandrīz 2 reizes biežāk nekā visā slimnīcā kopā. (Att. 11)

Lai varētu izanalizēt iespējamus uzliesmojumus nodaļās, sastādīta tabula, kurā atzīmēti visi ESBL gadījumi un kurās nodaļās konkrēti tie bijuši. Viens ESBL gadījums var būt atzīmēts vairākas reizes dažādās nodaļās, kas atkarīgs no pacienta pārvietošanas no vienas nodaļas uz otru. (Tab. 7)

Antibiotiku rezistence redzama Att.12. ESBL producējošās baktērijas pārsvarā bijušas sensitīvas uz karbapenēmu grupas antibiotikām, konkrēti, imipenēmu un piperacilīnu / tazobaktāmu. Tikai viens gadījums – *P. mirabilis* Nr. 5 bijis rezistents pret minētajām antibiotikām.

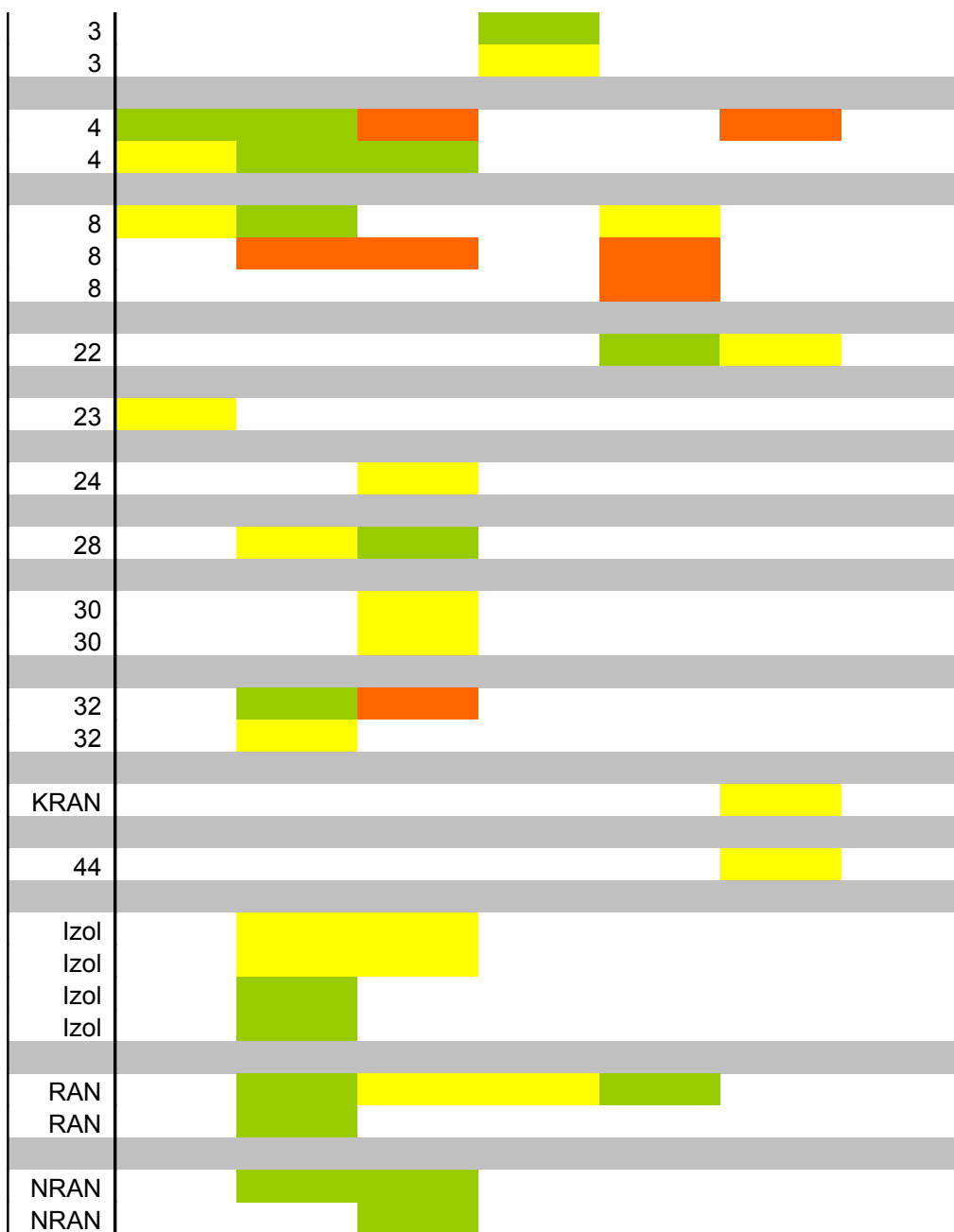
## **Att. 12 Antibiotikogrammas**

Nr.	Baktērija	
		Ampic
		Amox/Clav
		Piper/Tazob
		Cephalot
		Cefazol
		Ceftriax
		Ceftazid
		Cefotax
		Gentamic
		Tobramic
		Ciproflox
		Imipenem
		Chloramphen
		Trim/Sulfameth
		Nitrofur
		Cefurox
		Cefepin

1	<i>K. pneumonia</i>	R			R	R	R	R	R	R	R	S							
2	<i>K. pneumonia</i>	R	S	S	R	R	R	S	R	R	R	R		R	R				
3	<i>K. pneumonia</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S						
4	<i>K. pneumonia</i>	R	R	S	R			R	R	S	S		S			R	R		
5	<i>K. pneumonia</i>	R	R	S	R			R	R	R		R	S			R	R		
6	<i>K. pneumonia</i>	R		S	R		R	R	R	S	S		S	R					
7	<i>K. pneumonia</i>	R		S	R	R	R	R	R				S	R					
8	<i>K. pneumonia</i>	R		S		R	R	R	R		R	R	S	R	R				
9	<i>K. pneumonia</i>	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R				
10	<i>K. pneumonia</i>	R		S	R	R	R	R	R	S		R	S	R	R				
11	<i>K. pneumonia</i>	R	I	I	R	R	R		R	S	R	R	S	R	S				
12	<i>K. pneumonia</i>	R	R	S	R			R	R	S	S	S	S					S	
13	<i>K. pneumonia</i>	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R				
1	<i>P. mirabilis</i>	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S				
2	<i>P. mirabilis</i>	R	S	S	R			R		R	R	R	S		S	R			
3	<i>P. mirabilis</i>	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S				
4	<i>P. mirabilis</i>	R	R	S	R			R	R	R	R	R	S		R	R			
5	<i>P. mirabilis</i>	R	R	R	R		R	R	R	R	R	R	R	R	S				
6	<i>P. mirabilis</i>	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S				
7	<i>P. mirabilis</i>	R	S	S	R			R	R	R	R	R	S				R		
8	<i>P. mirabilis</i>	R	S	S	R			R	R	R	R	R	S			R			
9	<i>P. mirabilis</i>	R	S	S	R			R	R	R		R	S				R		
10	<i>P. mirabilis</i>	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S		S				
11	<i>P. mirabilis</i>	R	R	S	R			R	R	R		R	S				R		
12	<i>P. mirabilis</i>	R	S	S	R			R	R	R	R	R	S				R		
13	<i>P. mirabilis</i>	R	I	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	I				
14	<i>P. mirabilis</i>	R	S	S	R			R	R	I	R	R	S		R	R			
1	<i>E. coli</i>	R		S		R		R	R	R		R	S			R		R	R
2	<i>E. coli</i>	R		S	R		R	R	R	R		R	S				S		
3	<i>E. coli</i>	R	S	S		R		R	R	S		R	S			R	S	R	
4	<i>E. coli</i>	R	R	S	R			R	R	I	R	R	S			S	S		
5	<i>E. coli</i>	R	R	S	R			S	S	S	I	R	S			R			

Tab. 7 Iespējamie ESBL infekciju uzliesmojumi nodaļās

Nodaļa	Sept '07	Okt '07	Nov '07	Dec '07	Janv '08	Febr '08	Mart '08
2							
3							
3							



*K. pneumoniae* – zaļš    *E. coli* – oranžs    *P. mirabilis* - dzeltens

## 5. DISKUSIJA

ESBL producējošās baktērijas ir laika gaitā radušies patogēni, kuri slimnīcās un dažās valstīs arī ārpus slimnīcām izplatās epidēmiskā veidā. Klīnicisti, mikrobiologi un infekciju

kontroles speciālisti ir noraizējušies par ESBL producējošām baktērijām, jo to izraisītās infekcijas kļūst arvien biežākas, rezistences dēļ ir ierobežota efektīva antibiotiku terapija, kā arī pasliktinās ārstēšanas rezultāti.

Latvijā šis ir pirmais epidemioloģiski aprakstošs retrospektīvs un prospektīvs pētījums par ESBL producējošo mikroorganismu izplatību plaša profila slimnīcā. Pētījumā apskatīti iespējamie riska faktori, kas pacientu pakļauj ESBL infekcijai, kā arī to, kuru nodaļu pacienti visbiežāk saskaras ar šo infekciju. Pētījumā analizēti 40 ESBL infekciju gadījumi.

Šajā pētījumā dzimumu sadalījums pie ESBL infekcijas ir 35% (95% CI 20,6% - 51,7%) sievietes un 65% (95% CI 48,3% - 79,4%) vīrieši. (Att. 3) Līdzīgi rezultāti iegūti pētījumā Pensilvānijā plaša profila slimnīcā (Lautenbach et al., 2001). Vidējais pacienta vecums ir 61, 2 gadi (Tab. 3) Merilendas klīniskās universitātes centra pētījumā arī norādīts vidējais vecums > 60 gadi (Harris et al., 2007). Šo vecumu gan nevajadzētu uzskatīt par vienu no riska faktoriem, jo pacientu vecums šeit veiktajā pētījumā variēja no 21 – 97 gadiem. Lielākais skaits ESBL pozitīvu kultūru bija pacientiem vecuma grupā no 46 – 50 gadiem 8 gadījumos. Vecumā > 70 gadiem katrā grupā bija vidēji 5 – 6 pacienti. (Att. 4)

Laika periodā no 2007.gada septembra līdz 2008.gada martam vislielākais ESBL gadījumu skaits ir oktobrī un novembrī, attiecīgi 13 un 11 gadījumi. Pēc tam sekojošā laika periodā ir straujš gadījumu samazinājums un līdz 2008.gada martam nav vairāk par 5 gadījumiem mēnesī. (Att.5) Domājot par iespējamiem uzliesmojumiem (Att. 7), ar lielu varbūtību varētu pieņemt, ka oktobrī uzliesmojums bijis reanimācijā, no kurienes pacienti tālāk pārvesti uz izolatoru. Līdzīgi varētu domāt par gadījumiem 3.nodaļā decembra mēnesī.

Šī pētījuma laikā izolētie ESBL pozitīvie mikroorganismi ir *E. coli*, *K. pneumoniae* un *P. mirabilis*. Literatūrā kā vēl viens biežākais ESBL pozitīvais patogēns minēts arī *K. oxitoca*. (Ben – Ami et al., 2006) P. Stradiņa KUS 7 mēnešu laikā visbiežāk izolēti *P. mirabilis* – 45% (95% CI 29,3% - 61,5%), *K. pneumoniae* – 37,5% (95% CI 22,7% - 54,2%), bet *E. coli* tikai 17,5% (95% CI 7,3% - 32,8%) no visiem gadījumiem. Pasaules literatūrā pirmās vietas ieņem *K. pneumoniae* un *E. coli*. (Harris et al., 2007; Canton et al., 2008)

Vispārējās ķirurģijas un uroloģijas nodaļās ESBL infekcija parādās visbiežāk, attiecīgi 8 un 7 gadījumos. (Att. 7) Šie rezultāti pozitīvi korelē ar parauga veidiem, no kuriem izolēti ESBL mikroorganismi – brūces un urīns. Šīs divas lokalizācijas vietas ir izteikti vadošas. (Att. 8) Lautenbach et al. pētījumā brūces un urīns arī ir galvenās infekcijas lokalizācijas vietas. (Lautenbach et al., 2001) Pacienti, kuriem ir brūču infekcijas ķirurģijas nodaļās, parasti ir ar kādu hronisku slimību, kad imunitāte vairs nav tik spēcīga. Viņiem ir lielāks risks iegūt šo infekciju. Nav izslēgts, ka 3. nodaļā, kas ir ķirurģiskā, decembrī ir bijis infekcijas uzliesmojums. (Att. 13)

Nākošā nodaļa, kas saistīta ar lielāku infekciju skaitu, ir uroloģijas nodaļa. No 7 gadījumiem, ESBL pozitīva urīnceļu infekcija ir 4 gadījumos. Visiem pacientiem bijuši urīna katetri un diagnosticēta, viena no saslimšanām, ir prostatas hiperplāzija. Pacientiem ar šādu diagnozi nereti ir urīna ilgkatetri un hroniskas, recidivējošas urīnceļu infekcijas, kas nepārtraukti tiek ārstētas ar antibiotikām. Visvairāk lietotais medikaments uroloģijas nodaļā ir ciprofloksacīns, uz ko antibiotikogrammās mikrobi ir gandrīz 100% rezistenti. (Att. 12)

Pārsteidzoši, ka reanimācijas nodaļā infekciju skaits nav bijis izteikti liels, lai arī tā ar gadījumu skaitu ir trešajā vietā. Literatūrā šī profila nodaļā tiek aprakstīti visvairāk pētījumi (Harris et al., 2007; Asensio et al., 2000) Iespējams, ka to varētu skaidrot ar P.Stradiņa KUS reanimācijas nodaļas personāla izglītību infekcijas riska samazināšanas jomā un pastiprinātiem kontroles pasākumiem sakarā ar MRSA uzliesmojumiem pētījuma laikā.

Kā lielākais riska faktors uzrādās antibiotiku terapija hospitalizācijas laikā pirms infekcijas atklāšanas. (Att.9) 85% no visiem pacientiem saņēmuši vismaz vienu antibiotiku, kas ir bijusi neefektīga cīņā ar ESBL infekciju. Ja salīdzina visbiežāk lietotās antibiotikas (Att. 11) un pieejamās antibiotikogrammas (Att.12), tad secinām, ka ESBL producējošie mikroorganismi pret šīm antibiotikām ir rezistenti. Antibakteriālā terapija kā riska faktors ir uzsvērts lielākajā daļā pētījumu visā pasaulē. (Ben – Ami et al., 2006)

Nākošais riska faktors ir urīna katetru lietošana. Zīmīgi, ka no 16 infekcijas gadījumiem urīnā, 12 gadījumos ir bijis urīna katetrs. Tas norāda, ka 75% gadījumu, kad lietots urīna katetrs, pacientiem ir urīnceļu infekcija. Līdz ar to varam secināt, ka šis riska faktors ir uzskatāms par

vērā ņemamu un nozīmīgu. Malignitāte kā riska faktors ir 22,5% pacientu. 9 pacientiem ir pierādīta malignitāte, no kuriem 5 gadījumos tas ir prostatas vai urīnpūšļa vēzis.

Būtībā trīs biežākie riska faktori – iepriekšēja antibiotiku terapija, urīna katetru lietošana un operācijas - ir viens no otra nenošķirami. Visi pacienti pirms operācijas saņem profilaktisku antibiotiku terapiju un nereti operācijas laikā tiek lietots urīna katetrs. Lautenbach et al. uzsver, ka šie ir trīs lielākie riska faktori, kas parādījušies pētījumā Amerikā. (Lautenbach et al., 2001)

Nozīmīgu vietu ieņem arī iepriekšējā hospitalizācija. Jo biežāk pacients ir bijis slimnīcā, jo intensīvāk pakļauts antibiotiku terapijai. 32,5% no pētījuma pacientiem ir nieru mazspēja (Tab. 6) un 30,7% no tiem ir peritoneālā dialīze. Pārējiem pacientiem ar nieru mazspēju anamnēzē ir hroniskas urīnceļu infekcijas, kas arī prasa regulāru antibiotiku terapiju. Latvijā ciprofloksacīns ir visvairāk izrakstītā antibiotika (Vlahovic et al., 2007) un to visbiežāk lieto tieši urīnceļu infekciju ārstēšanai. Tas varētu izskaidrot ciprofloksacīna rezistenci, kas parādās Att. 12.

Antibiotikogrammās redzams, ka izteikta rezistence ir pret trešās paaudzes cefalosporīniem, fluorhinoloniem, gentamicīnu. Antibiotikogrammu analīzi traucē tas, ka nav vienotas sistēmas, uz kuriem preparātiem nosaka rezistenci. Darbu atvieglotu vienota sistēma, pamanāmākas būtu vienādās antibiotikogrammas, ko tālāk analizējot varētu noteikt, vai mikroorganismi nav no viena celma. Vienādas antibiotikogrammas varētu norādīt par iespējamu infekcijas uzliesmojumu, ko tālāk varētu izsekot pa nodaļām, kā arī veikt molekulāro tipēšanu. Šajā pētījumā tikai varētu domāt par vienādiem celmiem, kas izplatījušies slimnīcā, jo nav pieejamas visas antibiotikogrammas. Nereti analīze ņemta dienu pirms pacienta izrakstīšanas no stacionāra. Līdz ar to ir informācija no laboratorijas par pozitīvu ESBL, bet slimības vēsturē tādi dati neparādās un antibiotikogramma ārsts nav redzējis un izanalizējis.

Īpaši jānorāda uz *P. mirabilis* celmu Nr.5 (Att. 12). Baktērija šajā gadījumā ir rezistenta ne tikai pret beta laktāmiem, bet arī pret karbapenēmiem. Šis ir īpaši bīstams patogēns, kura ārstēšana var būt apgrūtināta. Šāds gadījums gan ir tikai viens no visiem pieejamajiem rezultātiem, bet, neievērojot infekciju kontroles pasākumus, to viegli var pārnest no viena pacienta uz otru. Šajā gadījumā pacients pirmajā stacionēšanas reizē bijis nefroloģijas nodaļā. Otrajā stacionēšanas reizē atkal bijis nefroloģijas nodaļā, bet vēlāk pārvests uz kardioloģijas

nodaļu. Antibiotikogramma pirmajā reizē, kad uzrādīts ESBL pozitīvs *P. mirabilis* ir Nr. 1 (Att.12). Nākošajā hospitalizācijas reizē tā jau ir *P. mirabilis* Nr.5. Pirmajā stacionēšanas reizē pacients, pēc pozitīva ESBL atbildes saņemšanas, ārstēts ar imipenēmu. Šajā gadījumā jādomā par antibiotiku terapijas inducētu rezistenci, kuras gadījumā rezistence parādās ārstēšanas laikā. Diemžēl pacients otrajā stacionēšanas reizē miris. Nav precīzas norādes par nāves iemeslu, bet infekcija varētu ievērojami pasliktināt prognozi.

Lai šo pētījumu turpinātu, būtu nepieciešams rūpīgāk izvērtēt, kā atšķirt tos pacientus, kuriem šī infekcija parādās atkārtoti un kuriem pievienojas vēl kāds cits ESBL pozitīvs mikroorganisms. Rūpīgāk apsvērtu pēc kāda principa sagrupēt lietotās antibiotikas un to, cik ilgi tās lietotas. Par iepriekšēju hospitalizāciju vajadzētu jautāt pacientam, kas savukārt prasa regulāru darbu slimnīcā un datu saņemšanas no laboratorijas.

## **6. SECINĀJUMI**

- Veikts aprakstošs epidemioloģisks retrospektīvs un prospektīvs epidemioloģisks pētījums par ESBL producējošo Gram negatīvo baktēriju izplatību plaša profila slimnīcā
- Ir identificēti ESBL producējošo baktēriju ierosināto infekciju riska faktori – iepriekšēja antibiotiku lietošana, urīna katetri, operācijas, plaušu mākslīgā ventilācija, iepriekšēja hospitalizācija, kas atbilst pasaules pētījumiem.
- ESBL producējušie mikroorganismi ir rezistenti ne tikai pret penicilīniem un cefalosporīniem, bet arī pret citu grupu antibiotikām, kas ievērojami apgrūtina antibakteriālās terapijas izvēli.
- Pagaidām ir bijis tikai viens ne tikai beta laktāmu, bet arī karbapenēmu rezistents mikroorganisms. Lai šādi celmi neizplatītos, ieteicams ievērot pastiprinātus infekcijas kontroles pasākumus.
- Uzskatu, ka būtu svarīgi apzināt ikvienu ESBL pozitīvu pacientu, lai efektīgāk varētu cīnīties ar šo infekciju. Izrakstos no slimnīcas ir obligāti jānorāda, ka ir bijusi tāda infekcija, jāpievieno informācija par rezistenci, kā arī jāpiemin kādas antibiotikas un cik ilgi pacients iepriekšējā stacionēšanas reizē tās saņēmis.

## 7. LITERATŪRAS ATSAUCES

1. **Asensio A., Oliver A., Gonzalez – Diego P., Baquero F., Perez – Diaz J. C., Ros P., Cobo J., Palacios M., Lasheras D., Canton R.** Outbreak of a multiresistant *Klebsiella*

- pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Diseases*, 2000; vol. 30 : 55 – 60.
2. **Ben – Ami R., Schwaber M. J., Navon – Venezia S., Schwartz D., Giladi M., Chmelnitsky I., Leavitt A., Carmeli Y.** Influx of extended – spectrum  $\beta$  – lactamase producing Enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis*, 2006; vol 42 : 925 – 934.
  3. **Bisson G., Fishman N. O., Patel J. B., Edelstein P. H., Lautenbach E.** Extended – spectrum beta – lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella species*: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2002; vol. 23 : 254 – 260
  4. **Canton R., Novais A., Valverde A., Machado E., Peixe L., F. Baquero, Coque T. M.** Prevalence and spread of extended – spectrum  $\beta$  – lactamase producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*, 2008; vol. 14 : 144 – 153
  5. **Du B., Long Y., Liu H., et al.** Extended – spectrum beta – lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med*, 2002; vol. 28 : 1718 – 1723
  6. **Einhorn A. E., Neuhauser M. M., Bearden D. T., Quinn J. P., Pendland S. L.** Extended – spectrum beta – lactamases: frequency, risk factors, and outcomes. *Pharmacotherapy*, 2002; vol. 22 : 14 – 22.
  7. **Garner J. S.** Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996; vol. 17 : 53 – 80
  8. **Harris A. D., McGregor J. C., Johnson J. A., Strauss S. M., Moore A. C., Standiford H. C., Hebden J. N., Morris Jr. J.G.** Risk factors for colonization with extended – spectrum  $\beta$  - lactamase producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Disease*, 2007 vol.13, No. 8

9. **Ho P. L., Chan W. M., Tsang K. W., Wong S. S., Young K.** Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended – spectrum beta – lactamase: a case control study of risk factors and outcomes. *Scand J Infect Dis*, 2002; vol. 34 : 567 – 573.
10. **Kim Y. K., Pai H., Lee H. J., et al.** Bloodstream infections by extended – spectrum beta – lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002; vol. 46 : 1481 – 1491
11. **Lautenbach E., Patel J. B., Bilker B. W., Edelstein P. H., Fishman N. O.** Extended – spectrum  $\beta$  – lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis*, 2001; vol. 32 : 1162 – 1171
12. **Livermore D. M.** Defining an extended – spectrum  $\beta$  – lactamase. *Clin Microb Infect*, 2008; vol. 14 : 3 – 10
13. **Luzzaro F., Mezzatesta m., Mugnaioli C. et al.** Trends in production of extended – spectrum  $\beta$  – lactamases among enterobacteria of medical interest: report of the second Italian nationwide survey. *J Clin Microbiol*, 2006; vol. 44 : 1659 – 1664
14. **Oteo J., Campos J., Baquero F.** Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). *J Antimicrob Chemother*, 2002; vol. 50 : 945 – 952
15. **Paterson D. L., Bonomo R. A.** Extended – spectrum  $\beta$  – lactamases: clinical update. *Clin Microbiol Rev*, 2005; vol. 18 : 657 – 686.

16. **Patterson J. E., Hardin T. C., Kelly C. A., Garcia R. C., Jorgensen J. H.** Association of antibiotic utilization measures and control of multiple – drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2000; vol. 21 : 455 – 458
17. **Rice L. B., Eckstein E. C., DeVente J., Shlaes D. M.** Ceftazidime – resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis*, 1996; vol. 23 : 118 – 124.
18. **Rodriguez – Bano J., Navarro M. D.** Extended – spectrum  $\beta$  – lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect*, 2008; vol. 14 : 104 – 110.
19. **Rodriguez – Bano J., Navarro M. D., Romero L., et al.** Epidemiology and clinical features of infections caused by extended – spectrum  $\beta$  – lactamase producing *Escherichia coli* in non – hospitalized patients. *J Clin Microbiol*, 2004; vol. 42 : 1089 – 1094.
20. **Rogues A. M., Boulard G., Allery A., et al.** Thermometers as a vehicle for transmission of extended – spectrum beta – lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect*, 2000; vol. 45 : 76 – 77.
21. **Rossolini G. M., D’ Andrea M. M., Mugnaioli C.** The spread of CTX – M – type extended – spectrum  $\beta$  – lactamases. *Clin Microb Infect*, 2008; vol. 14 : 33 – 41
22. **Samaha-Kfoury J. N., Araj G. F.** Recent developments in  $\beta$  lactamases and extended spectrum  $\beta$  lactamases. *BMJ*, 2003, vol.327 : 1209 - 1213
23. **Stürenburg E., Mack D.** Extended - spectrum  $\beta$  – lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control. *Journ of Infect*, 2003; vol. 47 : 273 – 295.
24. **Tofteland S., Haldorsen B., Dahl K. H. et al.** Effects of phenotype and genotype on methods for detection of extended – spectrum  $\beta$  – lactamase producing clinical isolates of

*Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Norway. *J Clin Microbiol*, 2007; vol. 45 : 199 – 205

25. **Vlahovec V – Palcevski, Dumpis U. et al.** Benchmarking antimicrobial drug use at University hospitals in five European countries. *Clin Microbiol Infect*, 2007; vol. 13 : 277 - 283
26. **Warren R. E., harvey G., Carr R., Ward D., Doroshenko A.** Control of infections due to extended – spectrum  $\beta$  – lactamase producing organisms in hospitals and the community. *Clin Microbiol Infect*, 2008; vol. 14 : 124 – 133.
27. **Winokur P. L., Canton R., Casellas J. M., Legakis N.** Variations in the prevalence of strains expressing the extended – spectrum beta – lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis*, 2001; vol. 32 : 94 – 103
28. **Woodford N., Ward M. E., Kaufmann M. E. et al.** Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended – spectrum  $\beta$  – lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother*, 2004; vol. 54 : 735 – 743
29. **Žileviča A.** Mikroorganismu rezistence pret antibiotikām un citiem antibakteriālajiem preparātiem. LU Med.fak.,

## **Pielikums Nr.1**

**Epidemioloģiskās uzraudzības lapa (slimnīcas dokumentācija iekšējai lietošanai).**

ESBL producējošās Gram - baktērijas

Slimības vēstures Nr. \_\_\_\_\_

1. Personas vārds, uzvārds \_\_\_\_\_

Personas kods \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

2. Slimnieka vecums [\_\_\_\_] 3. Dzimums V  S

Nodaļa, kurā atradies parauga ņemšanas laikā \_\_\_\_\_ Profils \_\_\_\_\_

Parauga ņemšanas datums /\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/

Atbildes saņemšanas datums /\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/

Hospitalizācijas datums /\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/

Klīniskā diagnoze \_\_\_\_\_

**Laboratoriskie izmeklējumi**

Parauga veids : abscess  asinis  bronhu skal.  brūce  CV katetrs

dializāts  likvors  urīns  \_\_\_\_\_

Baktērijas veids

*E.coli*  *K.pneumoniae*  *P.mirabilis*  *K.oxitoca*

Infekcija: nozokomiāla  sadzīves  neskaidra

**Riska faktori**

Jā Nē Nav informācijas

Iepriekšēja hospitalizācija

Slimnīca, nodaļa	Datums (iestāšanās, izrakstīšanās)	Antibiotikas

Iepriekšēja AB lietošana

Antibiotika 1 \_\_\_\_\_ Dienas \_\_\_

Antibiotika 2 \_\_\_\_\_ Dienas \_\_\_

Antibiotika 3 \_\_\_\_\_ Dienas \_\_\_

Katetri

Centrālais venozais

Urīna

Plaušu mākslīgā ventilācija

Cukura diabēts

Nieru nepietiekamība

Malignitāte

Operācijas

Iepriekš MRSA    (pievienojies )

**Dokumentācijas lapa**

Diplomdarbs „Plaša spektra beta laktamāžu producējošo Gram negatīvo baktēriju epidemioloģija plaša profila slimnīcā” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autore: Māra Saule

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: Profesors Uga Dumpis

Recenzents:

Darbs iesniegts Medicīnas fakultātē

Sekretāre: Agnese Indriksone

Darbs aizstāvēts gala pārbaudījuma komisijas sēdē

Komisijas sekretāre: