

HOSPITALINĖ GRAMNEIGIAMŲ LAZDELIŲ BAKTERIEMIJA INTENSYVIOSIOS TERAPIJOS SKYRIUJE: KĄ TURIME ŽINOTI?

Dalia Adukauskienė¹, Mantas Jurevičius¹, Viktorija Micpovilytė¹, Dovilė Valančienė²,
Asta Dambrauskienė³

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Intensyviosios terapijos klinika,

²Klaipėdos jūrininkų ligininės Anesteziologijos ir intensyviosios terapijos skyrius,

³Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Laboratorinės medicinos klinika

Raktažodžiai: bakteriemija, gramneigiamos lazdelės, intensyviosios terapijos skyrius.

Santrauka

Hospitalinė gramneigiamų lazdelių bakteriemija dažniausiai nustatoma intensyviosios terapijos skyriuose ir sietina su didėjančiu sergamumu ir dideliu mirštamumu, siekiančiu iki 60 procentų. Dažniausioms šių sukėlėjų padermėms būdingas dauginis atsparumas antibiotikams, todėl antibiotiko pradinis paskyrimas dažnai esti netinkamas. Ligos baigtį gerina ankstyvoji tinkama empirinė antibiotikų terapija. Svarbu anksti atpažinti šią sunkią paciento būklę, prognozuoti galimus sukėlėjus, įvertinti jų dauginio atsparumo antibiotikams padermių rizikos veiksnius ir suformuoti neatidėliotino adekvataus empirinio antibakterinio gydymo pagrindą. Tyrimo tikslas – apžvelgti gramneigiamų lazdelių bakteriemijos klasifikaciją, epidemiologinę situaciją intensyviosios terapijos skyriuose, diagnostikos ir gydymo principus, bakterijų dauginį atsparumą antibiotikams ir mirštamumo rizikos veiksnius. Atlikta mokslinės literatūros šaltinių apžvalga ir analizė. Publikacijų paieška atlikta tarptautinėse medicinos duomenų bazėse PubMed, ScienceDirect. Straipsnyje apžvelgiama mokslinė literatūra hospitalinės gramneigiamų lazdelių bakteriemijos tema, aptariama jos klasifikacija, epidemiologinė situacija intensyviosios terapijos skyriuose, diagnostikos ir gydymo principai, dauginio atsparumo antibiotikams padermės hospitalinės infekcijos ir mirštamumo rizikos veiksniai. Prieita prie išvados, kad hospitalinė gramneigiamų lazdelių bakteriemija intensyviosios terapijos skyriuose dažnėja. Sukėlėjai – *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ir *Escherichia coli*. Jų padermėms

būdingas dauginis atsparumas antibiotikams, kurio rizikos veiksniai – su sveikatos priežiūra sietina infekcija, senyvas amžius, buvęs plataus veikimo spektro antibiotikų vartojimas, kritinė paciento būklė (poreikis gydymui ITS), agranulocitozė, medicininiai svetimkūniai, dirbtinė plaučių ventiliacija. Greitas sunkios būklės atpažinimas, infekcijos židinio nustatymas, adekvačios antibiotikų terapijos skyrimas ir optimizuota jos trukmė gerina ligos baigtį bei mažina atsparumą antibiotikams. Mirštamumo rizikos veiksniai – gramneigiamų lazdelių bakteriemijos sukėlėjo padermės dauginis atsparumas antibiotikams, imunosupresinė būklė, lėtinės širdies, kraujagyslių bei plaučių ligos, dirbtinė plaučių ventiliacija, neadekvati empirinė antibiotikų terapija.

Įvadas

Gyvybingų bakterijų buvimas kraujyje vadinamas bakteriemija, kuri patvirtinama mikroorganizmo išauginimu iš kraujo pasėlio [1]. Teigiamas pasėlio rezultatas, susietas su paciento laboratoriniais ar (ir) klinikiniais sisteminio uždegimo požymiais, gali būti kliniškai reikšminga ir grėsminga bakteriemija [2]. Gramneigiamų lazdelių (toliau – GNL) sienelėje esantis endotoksinas (lipopolisacharidas) skatina uždegimines organizmo kaskadas ir gali sukelti sepsinį šoką [6]. Dažna gramneigiamų lazdelių bakteriemija (toliau – GNLB) intensyviosios terapijos skyriuose (toliau – ITS) didina kritinių būklių pacientų sepsinio šoko riziką, ilgina stacionarizavimo trukmę, didina gydymo kaštus ir sukelia iki 60 proc. siekiantį mirštamumą [7,8]. Medicinos technologijų ir farmacijos pažanga, kvėpavimo ir kraujotakos palaikymo invazinių galimybių tobulinimas ir jų taikymas gerina pacientų išgyvenamumą, tad į ITS patenka vis daugiau senyvo amžiaus, sergančių daugeliu lėtinių ligų, imunosupresinės būklės, po organų transplantacijos pacientų, kuriems

kyla didžiausia rizika susirgti minėta infekcija [4,5]. Kita mirštamumo dėl bakteriemijų grėsmė – didėjantis mikroorganizmų atsparumas antibiotikams [5]. Siekiant kontroliuoti GNLB ir išvengti nepalankios baigties, nepakanka gerai išmanyti epidemiologinę situaciją. Reikia gerai suvokti ir atpažinti šios infekcijos rizikos veiksnius, tinkamai parinkti ir efektyviai taikyti prevencijos priemones, greitai diagnozuoti ir optimaliai gydyti.

Tyrimo tikslas – apžvelgti GNLB klasifikaciją, epidemiologinę situaciją ITS, diagnostikos ir gydymo principus, bakterijų dauginį atsparumą antibiotikams ir mirštamumo rizikos veiksnius.

Tyrimo objektas ir metodai

Atlikta literatūros šaltinių apžvalga ir analizė. Publikacijų paieška anglų kalba atlikta tarptautinėse medicinos duomenų bazėse PubMed, ScienceDirect. Į apžvalgą įtrauktos tik anglų kalba paskelbtos publikacijos, atitinkančios tyrimo temą.

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

Klasifikacija. Pagal šaltinį bakteriemija skirstoma į pirminę ir antrinę: pirminė, kai infekcijos židinyje nenustatomas; antrinė – kai nustatomas lokalus infekcijos židinyje, iš kurio tos pačios bakterijos patenka į kraują. Infekcijos šaltinis gali būti ir centrinės ar periferinės venos kateteris, kurį kai kurie autoriai įvardija kaip atskirą antrinės bakteriemijos tipą – kateterio infekciją [3-5].

Pagal įgijimo vietą infekcijos klasifikuojamos į visuo- menėje įgytą, hospitalinę ir susijusią su sveikatos priežiū- ros įstaigomis [3]. Šis skirstymas leidžia nuspėti galimus sukėlėjus, jų atsparumą antibiotikams ir iš karto numatyti tinkamiausią gydymą. Hospitalinė infekcija nustatoma praėjus ≥ 48 val. po stacionarizavimo. Kai kurie autoriai, analizuodami ITS bakteriemijas, susiaurina klasifikaciją ir išskiria ITS įgytą infekciją, kuri apibrėžiama kaip po 72 val. nuo atvykimo į ITS nustatyta infekcija, arba nustatyta per ≥ 48 val., susijusi su atliktomis intervencijomis (pvz.: intra- veninio kateterio įterpimu, šlapimo pūslės kateterizavimu, bronchoskopija ir kt.) [3].

Epidemiologija. Bakteriemijos pasireiškimo dažnis ir sukėlėjai įvairiose šalyse, ligoninėse bei gydymo įstaigų skyriuose yra skirtingi. Ankstesniais literatūros duomenimis, bakteriemijos dažnis ITS yra apie 5 proc. visų pacientų, iš kurių GNLB sukėlėjai nustatyti iki 25-34 proc. atvejų [9,10]. Pastaraisiais metais pastebima GNLB didėjimo tendencija: 2012 m. „Eurobact“ studija, kurioje ištirti 1156 bakteriemijos atvejai iš 24 Europos šalių ITS, nustatė, kad GNB sudarė jau 58,3 proc. visų bakteriemijų [11]. Šiuo metu vykdomas testinis „Eurobact II“ tyrimas, kuriuo remiantis bus įmanoma geriau suvokti dabartinę epidemiologinę situaciją Europos ITS.

GNLB rizikos veiksniai kritinių būklių pacientams yra kritinė klinikinė būklė, invazinių priemonių naudojimo gausa (dirbtinė plaučių ventiliacija, intraveniniai, šlapimo kateteriai), pakaitinės inkstų terapijos poreikis, chirurginė intervencija, būklė po solidinio organo transplantacijos, įvairialypė imunosupresinė būklė, ilgalaikis įvairių antibiotikų vartojimas, ilga gydymo ligoninėje trukmė ir kita [4,5,7].

Vienas svarbiausių GNLB kontrolės uždavinių yra nu- statyti infekcijos židinį, kad galima būtų nuspėti labiausiai tikėtiną infekcijos sukėlėją, kuo anksčiau paskirti tinkamą empirinį antibakterinį gydymą ir adekvačiai sanuoti infek- cijos židinį. Dažniausiai pirminiai GNLB židiniai ITS yra kvėpavimo takuose (toliau – KvT) (ypač su dirbtine plaučių ventiliacija susieta KvT infekcija), pilvo ertmėje, šlapimo takuose bei centrinės venos kateteriuose [8, 10-12]. Neretai židinyje lieka nenustatytas. Pirminės bakteriemijos dažnis siekia iki 30 procentų [7].

Sukėlėjai ir jų atsparumas antibiotikams. Literatūros duomenimis, dažniausi ITS GNLB sukėlėjai yra *Klebsiella pneumoniae* (toliau – *K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (toliau – *P. aeruginosa*), *Acinetobacter baumannii* (toliau – *A. baumannii*) ir *Escherichia coli* (toliau – *E. coli*) [4,5,8,13].

E. coli, būdama normalios žarnyno mikrobiotos dalis ir pagrindinis aerobas, gali būti ir sunkių intraabdomina- linių infekcijų sukėlėja, ypač kritinės būklės pacientams, arba pirminės bakteriemijos priežastis dėl translokacijos iš storosios žarnos į kraują, pvz.: agranulocitozės, lėtinio piktnaudžiavimo alkoholiu ir kitais atvejais [14, 15].

K. pneumoniae dažnai kolonizuoja hospitalizuotų paci- entų virškinimo traktą, odą ar KvT ir pasižymi labai greitai sklidimu į aplinką per pacientų bei medicinos personalo rankas [16]. *K. pneumoniae* bakteriemija sietina su KvT, intraabdominaline ir šlapimo organų infekcija [17].

P. aeruginosa yra nefermentuojanti gramneigiama laz- delė, dažnai gamtoje randama vandeningoje aplinkoje. Tai oportunistinis patogenas, dažnai aptinkamas blogesnės imu- ninės būklės pacientams. *P. aeruginosa* bakteriemija dažniau sietina su KvT (dirbtinės plaučių ventiliacijos) ir šlapimo organų infekcijomis [18]. *P. aeruginosa* pasižymi įgimtu atsparumu kai kuriems antibiotikams, kadangi išorinė mem- brana gali būti iš prigimties nelaidi kai kurių antibiotikų mo- lekulėms ar turėti fermentų, šalinančių antibiotiko molekules iš bakterijos ląstelės [19].

A. baumannii – taip pat oportunistinis patogenas, ku- rio bakteriemija sietina su dirbtinės plaučių ventiliacijos sukeliama KvT infekcija, intraveniniais kateteriais, žaizdų infekcija ir šlapimo organų infekcija [20]. *A. baumannii* taip pat pasižymi įgimtu ir įgytu atsparumu kai kuriems antibioti-

kams, labai gerai išlieka net ant sausų paviršių, todėl sklinda ir išsilaiko liginės aplinkoje.

Patogenas, neįtrauktas bent vienam vaistui iš trijų ar daugiau antibiotikų grupių, įvardijamas kaip dauginio atsparumo antibiotikams (toliau – DAA) [21]. „Eurobact“ tyrimo duomenimis, GNLB sudaro daugiau nei pusę visų DAA sukėlėjų [11]. *Enterobacteriaceae* šeimos GNLB pasižymi didelio spektro betalaktamazių gamyba, todėl jos gali būti atsparios daugumai betalaktaminių antibiotikų [22]. Tokiais atvejais karbapenemai tampa empirinio antibakterinio gydymo pirmojo pasirinkimo antibiotikais, gerinančiais ligos baigtį, tačiau skatinančiais šiai antibiotikų klasei atsparių infekcijų plitimą, ribojantį sunkių infekcijų gydymo galimybes. „Eurobact“ tyrime atsparumas karbapenemui buvo rastas: *Acinetobacter* spp. 69 proc., *Klebsiella* spp. 37 proc., *Pseudomonas* spp. 5,7 proc., tačiau jis įvairiose šalyse skirtingas, ypač paplitęs Pietų Europoje. Italijoje ir Graikijoje *K. pneumoniae* atsparumas rezerviniam antibiotikui kolistinui jau siekia iki 20 procentų [11].

Diagnostika. GNLB patvirtinama, kai nustatomas GNL augimas kraujo pasėlyje. Greitas sukėlėjo ir jo atsparumo antibiotikams nustatymas yra adekvataus gydymo, susieto su palankia ligos baigtimi, pagrindas [23]. Mikroorganizmų kultūros išauginimas ir identifikavimas klasikiniiais metodais paprastai užtrunka > 48 val., todėl ieškoma greitesnių būdų mikroorganizmui nustatyti. Klinikinėje praktikoje mikroorganizmui ir jo atsparumui antibakteriniams vaistams nustatyti vis plačiau taikoma MALDI-TOF (angl. Matrix-associated laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry) technologija. Jos metu išaugintas sukėlėjęs specifiskai apdorojamas ir atliekama jo baltymų analizė, pagal kurią greitai ir tiksliai nustatomas patogenas bei jo atsparumas antibiotikams [24]. Taikant šią technologiją, sukėlėjas identifikuojamas greičiau, nei klasikiniiais metodais [25]. Tai ypač aktualu pacientams DAA GNLB atvejais, dėl infekcijos sąsajos su dideliu mirštamumu [50].

Prokalcitoninas – peptidas, kurį gamina dauguma žmogaus organizmo ląstelių kaip atsaką į pažeidimą (infekciją ar traumą). S. Guo ir kt. (2015), lyginę prokalcitonino vertes gramneigiamos ir gramteigiamos bakteriemijos atvejais, nustatė, kad prokalcitonino kiekis gramneigiamos bakteriemijos atveju (26.7 ng/ml, 0.09–188.3) buvo ženkliai didesnis (0.84 ng/ml, 0.05–18.79), nei gramteigiamos [26].

Gydymo principai. GNLB gydymas susideda iš skubaus ir tinkamo gydymo antibiotikais, infekcijos židinio kontrolės, tinkamo (dažnai invazinio) gyvybinių funkcijų palaikymo bei atidžios paciento stebėsenos. Židinio kontrolei prireikia chirurginio gydymo, intraveninių kateterių ar svetimkūnių šalinimo.

Antibakterinis gydymas esti empirinis ir tikslinis. Empi-

rinis parenkamas racionaliū vertinimu, kai sukėlėjas ir (ar) jo atsparumas antibakteriniams vaistams dar nenustatytas, o tikslinis pradedamas, kai duomenys turimi ne tik apie infekcijos lokalizaciją, bet ir jos sukėlėją bei jo jautrumą antibakteriniams vaistams. Dauguma studijų parodė, kad netinkamas empirinės ankstyvosios antibiotikų terapijos paskyrimas GNLB atvejais sietinas su didesniu mirštamumu, o labiausiai reikšmingas veiksnys yra laikas iki tinkamos antibiotikų terapijos paskyrimo [27-29]. Dėl šių priežasčių rekomenduojama gydymo strategija yra empirinis plataus veikimo antibiotikų paskyrimas prieš labiausiai tikėtinus sukėlėjus, ir kuo greičiau – antibakterinio veikimo susiaurinimas, pagerėjus paciento būklei ir (ar) sužinojus konkretaus patogeno – infekcijos sukėlėjo jautrumą antibakteriniams vaistams.

Renkantis empirinį antibakterinį gydymą, būtina įvertinti paciento klinikinę būklę, gretutines ligas, kontaktą su sveikatos priežiūros įstaigomis, pasėlių mikroskopijos duomenis (pvz., uždegimui nebūdingas sekretas), vietinę epidemiologinę situaciją (sukėlėjų atsparumas antibiotikams), DAA rizikos veiksnius: kolonizacija DAA patogenais, plataus veikimo antibiotikų vartojimas per pastarąsias 30 dienų, gydymo ITS poreikis, dirbtinė plaučių ventiliacija, šlapimo, kraujagyslių kateterių vartojimas, operacija ar invazinė procedūra per 30 dienų, kritinė paciento būklė, agranulocitozė, su sveikatos priežiūra sietina infekcija, amžius > 65 metai [30-35]. DAA sukėlėjus veikiančių antibiotikų pasirinkimas yra ribotas, todėl taikytina kombinuota antibiotikų terapija, teikianti galimybę paveikti daugiau galimų patogenų. Kombinuotos antibiotikų terapijos paskyrimas siejamas su geresne ligos baigtimi, gydant sepsį ar sepsinį šoką, jei infekciją sukėlė *P. aeruginosa*, tačiau ir šio patogeno atžvilgiu tyrimų rezultatai prieštaringi [36-39]. Kombinuotos antibiotikų terapijos veiksmingumas įrodytas, jeigu infekciją sukėlė DAA pasižymintios padermės [40, 41]. M. Tumbarello ir kt. (2012) atlikta retrospektyvi analizė su karbapenemazę produkujančiomis *K. pneumoniae* bakteriemijomis ITS parodė, kad tikslinė terapija didelėmis meropenemo dozėmis kartu su kolistinu ar tigeciklinu reikšmingai mažino mirštamumą [42].

Antibiotikų terapijos siaurinimas ir gydymo trukmė. Antibakterinio veikimo siaurinimas ir vartojimo trukmės mažinimas rekomenduojamas sepsio gydymo gairėse [43]. Nauda – mažėja atsparumas antibiotikams, retesni nepageidaujami reiškiniai, mažesnė gydymo kaina [44]. D. Mokart ir kt. (2014) pastebėjo, kad ITS sepsiu sergančių pacientų antibakterinis gydymas siaurinamas tik apie 50 proc. atvejų, nors sukėlėjas yra nustatytas. Randomizuotų studijų, vertinančių antibakterinio gydymo siaurinimo efektyvumą, vis dar stokojama. Keleto perspektyviųjų studijų (2014) rezultatai parodė, kad antibiotikų terapijos siaurinimas nepadidino kritinių būklių pacientų mirštamumo [45-47]. Sukėlėjo jau-

trumas antibiotikams *in vitro* gali ir nekoreliuoti su jautrumu *in vivo* dėl antibiotikų farmakokinetinių savybių, todėl kai kuriais individualizuoto gydymo atvejais, racionalu palikti tikslingą platesnio veikimo antibiotikų terapiją, negu nustatyta *in vitro* [48].

Randomizuotų tyrimų apie antibiotikų terapijos trukmę, gydant GNLB, nėra, todėl ji turėtų būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į klinikinį paciento atsaką, visuomet siekiant ją trumpinti. GNLB atveju dažniausia rekomenduojama trukmė – apie 7 dienas, atsižvelgiant į židinio kontrolę.

Prokalcitonino testo vertė parodo, kada galima nutraukti antibiotikų terapiją, todėl prokalcitonino žymuo gali būti naudojamas antibiotikų terapijos trukmei optimizuoti. A. Prkno ir kt. (2016) atliktos metaanalizės (1075 pacientai sergantys sepsiu) rezultatai parodė, kad remiantis prokalcitonino dinamika, galima statistiškai reikšmingai sutrumpinti antibiotikų terapijos trukmę, mirštamumui nekintant 28 dienas [49]. Prokalcitonino patikimos vertės, kuriai esant galima būtų nutraukti antibiotikų terapiją dėl individualių paciento kriterijų, nenustatyta. Daugelio ekspertų nuomone, racionalus intervalas nurodomas 0,25 ng/ml-4 ng/ml [49].

Prognozė, mirštamumo rizikos veiksniai. Literatūros duomenimis, GNLB sukeltas mirštamumas varijuoja ir siekia 11,72-60 proc. [8,10,12,13,50]. W. Sligl ir kt. (2015) atliko per 8 metus ITS įgytos GNLB 429 atvejų analizę, nustatė 49 proc. mirštamumą ir jo rizikos veiksnius: imunosupresinė būklė, nuolatinis gliukokortikoidų vartojimas, išeminė širdies liga, netinkama empirinė antibiotikų terapija [8]. Lietuvoje 2015 m. atlikta retrospektyvi 4 metų GNLB analizė parodė šiuos mirštamumo rizikos veiksnius: pirminė bakteriemija, sukėlėjo DAA, kraujotakos nepakankamumas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, chemoterapija, dirbtinė plaučių ventiliacija [50].

Išvados

Hospitalinė gramneigiamų lazdelių bakteriemija vis dažnesnė ITS. Dažniausi jos sukėlėjai – *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ir *E. coli*. Jų padermėms būdingas dauginis atsparumas antibiotikams. Dauginio atsparumo antibiotikams rizikos veiksniai – su sveikatos priežiūra sietina infekcija, senyvas amžius, buvęs plataus veikimo antibiotikų vartojimas, kritinė paciento būklė (poreikis gydymui ITS), agranulocitozė, medicininiai svetimkūniai, dirbtinė plaučių ventiliacija. Greitas sunkios būklės atpažinimas, infekcijos židinio nustatymas, adekvačios antibiotikų terapijos skyrimas ir optimizuota jos trukmė gerina ligos baigtį bei mažina atsparumo antibiotikams vystymąsi. Mirštamumo rizikos veiksniai – gramneigiamų lazdelių bakteriemijos sukėlėjo padermės dauginis atsparumas antibiotikams, imunosupresinė būklė, lėtinės širdies, kraujagyslių bei plaučių ligos,

dirbtinė plaučių ventiliacija bei neadekviati empirinė antibiotikų terapija.

Literatūra

1. Søgaard M. Diagnosis and prognosis of patients with community-acquired bacteremia. Aarhus University 2009. <http://kea.au.dk/file/pdf/292.pdf>.
2. Viscoli C. Bloodstream infections: the peak of the iceberg. *Virulence* 2016;7(3):248-51. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1152440>
3. Bell T, O'Grady N. Prevention of central line-associated bloodstream infections *Infectious Disease Clinics of North America* 2017;31(3):551-559. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.007>
4. Vallés J, Ferrer R. Bloodstream infection in the ICU. *Infectious Disease Clinics North America* 2009;23(3):557-69. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.04.005>
5. Timsit J, Laupland K. Update on bloodstream infections in ICUs. *Current Opinion Critical Care* 2012;18(5):479-86. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328356c6ce>
6. Hurley J, Guidet B, Offenstadt G, Maury E. Endotoxemia and mortality prediction in ICU and other settings: underlying risk and co-detection of gramnegative bacteremia are confounders. *Critical Care* 2012;16(4):R148. <https://doi.org/10.1186/cc11462>
7. Matteo B. Bloodstream infections in the intensive care unit. *Virulence* 2016;7(3):267-279. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1134072>
8. Sligl W, Dragan T, Smith SW. Nosocomial gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *International Journal Infectious Diseases* 2015;37:129-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.06.024>
9. Karchmer A. Bloodstream infections: the problem and the challenge. *International Journal Antimicrobial Agents* 2009;34S:S2-4. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70556-4](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70556-4)
10. Sligl W, Taylor G, Brindley P. Five years of nosocomial gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *International Journal Infectious Diseases* 2006;10(4):320-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.07.003>
11. Tabah A, Koulenti D, Laupland K. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the Eurobact international cohort study. *Intensive Care Medicine* 2012;38(12):1930-45. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2695-9>
12. Sante L, Aguirre-Jaime A, Miguel M, Ramos M, Pedrosa Y, Lecuona M. Epidemiological study of secondary bloodstream infections: The forgotten issue. *Journal Infection Public Health* 2019;12(1):37-42. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.08.011>
13. Stryjewski M, Boucher W. Gram-negative bloodstream in-

- fections. *International Journal Antimicrobial Agents* 2009;S21-S25.
[https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70561-8](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70561-8)
14. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: a practical update. *Virulence* 2016;7(3):280-297.
<https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1156821>
15. Alqarni A, Kantor E, Grall N, et al. Clinical characteristics and prognosis of bacteraemia during postoperative intra-abdominal infections. *Critical Care* 2018;22:175.
<https://doi.org/10.1186/s13054-018-2099-5>
16. Paczosaa M. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiology Molecular Biology Reviews* 2016; 80(3):629-661.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.00078-15>
17. Girometti N, Lewis R. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:298-309.
<https://doi.org/10.1097/MD.000000000000111>
18. Micek S, Lloyd A, Ritchie D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005;49:1306-1311.
<https://doi.org/10.1128/AAC.49.4.1306-1311.2005>
19. Lambert P. Mechanisms of antibiotic resistance in *pseudomonas aeruginosa*. *Journal Royal Society Medicine* 2002;95:22.
20. Chopra T, Marchaim D. Epidemiology of bloodstream infections caused by *acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin-sulbactam on clinical outcomes. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2013;57:6270-5.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01520-13>
21. Falagas ME, Karageorgopoulos DP. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46(7):1121-1122.
<https://doi.org/10.1086/528867>
22. Tumbarello M, Sanguinetti M. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2007;51:1987-1994.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01509-06>
23. Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaïed W, et al, OUTCOMEREA study group. Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: impact of the source, causative microorganism, resistance profile and antimicrobial therapy. *J Infect* 2017;74(2):131-141.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.001>
24. Singhal N, Kumar M. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Frontiers Microbiology* 2015;6:791.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00791>
25. Vlek AL, Bonten M. Direct matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry improves appropriateness of antibiotic treatment of bacteremia. *PLoS One* 2012;7(3):e32589.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032589>
26. Guo SY, Zhou Y, Hu Q. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *American Journal Medical Sciences* 2015;349:499-504.
<https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000477>
27. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto M. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2012;56:472.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00462-11>
28. Zilberberg M, Shorr A, Micek S. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in gram-negative severe sepsis and septic shock: A retrospective cohort study. *Critical Care* 2014;18:596.
<https://doi.org/10.1186/s13054-014-0596-8>
29. Micek S, Welch E, Khan J. Resistance to empiric antimicrobial treatment predicts outcome in severe sepsis associated with gram-negative bacteremia. *Journal Hospital Medicine* 2011;6:405-10.
<https://doi.org/10.1002/jhm.899>
30. Giannella M, Trearichi E, De Rosa F, Del Bono V, Bassetti M, Lewis R. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clinical Microbiology Infection* 2014;20:1357-62.
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12747>
31. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2006; 50:43-48.
<https://doi.org/10.1128/AAC.50.1.43-48.2006>
32. Fournier P, Richet H. The epidemiology and control of *acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clinical Infectious Diseases* 2006;42:692-699.
<https://doi.org/10.1086/500202>
33. Playford E, Craig J, Iredell J. Carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *Journal Hospital Infection* 2007;65:204-211.
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.11.010>
34. Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassir I, Finkelshtein R. Carbapenem resistance among *klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infection Control Hospital Epidemiology* 2009;30:666-671.
<https://doi.org/10.1086/598244>
35. Tumbarello M, Trearichi E, Tumietto F, Del Bono V, De Rosa F, Bassetti M. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2014;58:3514-20.

- <https://doi.org/10.1128/AAC.02373-13>
36. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, Laporta D. Cooperative antimicrobial therapy of septic shock (CATSS) database research group. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Critical Care Medicine* 2010;38:1773-85.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181eb3ccd>
 37. Díaz-Martín A, Martínez-González ML, Ferrer R, Ortiz-Leyba C, Piacentini E. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Critical Care* 2012;16:R223.
<https://doi.org/10.1186/cc11869>
 38. Safdar N, Handelsman J, Maki D. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases* 2004;4:519-27.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)01108-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01108-9)
 39. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Systematic Review* 2014.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003344.pub3>
 40. Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2010;54(9):3590.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00115-10>
 41. Qureshi Z, Paterson D, Potoski B, Kilayko M, Sandovsky G, Sordillo E. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing klebsiella pneumoniae: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012; 56(4):2108-13.
<https://doi.org/10.1128/AAC.06268-11>
 42. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing k. pneumoniae: importance of combination therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55:943-50.
<https://doi.org/10.1093/cid/cis588>
 43. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S. Surviving sepsis campaign guidelines committee including the pediatric subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Medicine* 2013; 39:165-228.
<https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
 44. Masterton RG. Antibiotic de-escalation. *Critical Care Clinics* 2011; 27:149-162.
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2010.09.009>
 45. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun J. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Medicine* 2014;40:41-9.
<https://doi.org/10.1007/s00134-013-3148-9>
 46. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine* 2014;40(1):32-40.
<https://doi.org/10.1007/s00134-013-3077-7>
 47. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanèse J, Jaber S. AZUREA network investigators. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Medicine* 2014; 40(10):1399-408.
<https://doi.org/10.1007/s00134-014-3411-8>
 48. Harris P, Ferguson J. Antibiotic therapy for inducible AmpC beta-lactamase-producing gram-negative bacilli: what are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides? *International Journal Antimicrobial Agents* 2012;40:297-305.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.06.004>
 49. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst F, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock-a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2013;17:R291.
<https://doi.org/10.1186/cc13157>
 50. Adukauskiene D, Valanciene D. Analysis of gram-negative rod bacteremia in the surgical and medical ICU. *Critical Care* 2015;19(Suppl 1):P92.
<https://doi.org/10.1186/cc14172>

NOSOCOMIAL GRAM-NEGATIVE BACILLARY BACTEREMIA IN INTENSIVE CARE UNIT: WHAT WE SHOULD KNOW?

D. Adukauskienė, M. Jurevičius, V. Micpovilytė, D. Valančienė, A. Dambrauskienė

Keywords: bacteremia, gram-negative rods, intensive care unit. Summary

Nosocomial gram-negative rod bacteremia is usually diagnosed in intensive care unit and is associated with increasing morbidity and mortality reaching up to 60%. The most common strains of these pathogens are characterized by multi-drug resistance, when initial prescription of antibiotic is often inappropriate, but only early administration of adequate antibiotic therapy improves patient outcomes. Therefore, it is very important to recognize this severe condition early, to predict possible pathogens, to evaluate risk factors to acquire the multi-drug resistant strains and to present background for adequate empirical antibiotic therapy as soon as possible. This article reviews the literature on nosocomial gram-negative rod bacteremia, displays its classification, the epidemiological situation in intensive care units, principles of diagnosis and treatment, risk factors for nosocomial multi-drug resistant strain of infection and mortality.

Correspondence to: jurevicius.mantas@gmail.com