

## НАЈЧЕШЋИ УЗРОЧНИЦИ БАКТЕРИЈЕМИЈА И ЊИХОВА РЕЗИСТЕНЦИЈА КОД ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА

Ђорђевић З.<sup>1</sup>, Миљинић С.<sup>2</sup>, Столић Р.<sup>2</sup>, Ђоновић Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Одсек за контролу болничких инфекција, Клинички центар Крагујевац

<sup>2</sup>Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

<sup>3</sup>Институт за јавно здравље Крагујевац

## THE MOST COMMON PATHOGENS OF BACTERIEMIA AND THEIR RESISTANCE IN HOSPITALIZED PATIENTS

Ђорђевић З.<sup>1</sup>, Миљинић С.<sup>2</sup>, Столић Р.<sup>2</sup>, Ђоновић Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department to control hospital infections, Clinical Center Kragujevac

<sup>2</sup>Internal clinic, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>3</sup>Institute of Public Health Kragujevac

### SUMMARY

To show the most common causes of bacteriemia in hospitalized patients, as well as their sensitivity to antimicrobial agents. The research data were extracted from official reports produced by Microbiological Laboratory in Clinical Centre Kragujevac. Isolation and identification of the causes were performed with standard microbiological methodology. Sensitivity to antimicrobial medication was tested using disc diffusion. Interpretation and inhibition zones of antibiogram were done in accordance with guidelines of US Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). A descriptive epidemiological approach was used in the research. The collected data were processed using the appropriate software application. Amongst the processed samples, a significant presence of *Staphylococcus* spp. was found (coagulase-negative 35,8% and coagulase-positive 11,7%). Over 60% of *Staphylococcus aureus* isolates were resistant to methicillin. *Enterococcus* spp, isolated in 11,7% of all isolates, in more than 50% of cases was sensitive to ampicillin, with approximate isolate vancomycin sensitivity of 90%. The isolated *Klebsiella* spp strains produced high degrees of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBL) and showed resistance to third-generation cephalosporins, aminoglycosides and ciprofloxacin, with 100% sensitivity to carbapenem. *Pseudomonas* spp and *Acinetobacter* spp were less represented (5,8% and 5,4%) but these neither pathogens were exempt to antimicrobial resistance. The research indicated that causes of hospital infections should be continuously monitored.

**Key words:** bacteraemia; haemocultura; resistance

### САЖЕТАК

Циљ рада је да се прикажу најчешћи узročници бактеријемје код хоспитализованих пацијената, као и да се прикаже њихова осетљивост на антимиљробна средства. Подаци су добијени из званичних извештаја микробиолошке лабораторије Клиничког центра Крагујевац. Изолација и идентификација узročника рађена је стандардним микробиолошким методама. Осетљивост на антимиљробне лекове испитивана је диск-дифузионом методом. Тумачење и зоне инхибиције антибиограма су рађене према препорукама Америчког националног комитета за клиничке лабораторије. У раду је коришћен дескриптивно-епидемиолошки метод рада. Прикушљени подаци обрађени су одговарајућим софтверским програмом. Међу испитиваним узорцима значајна је заступљеност *Staphylococcus* spp (коагулаза негативан 35,8% и коагулаза позитиван 11,7%). Преко 60% изолата *Staphylococcus aureus*-а било је резистентно на метицилин. *Enterococcus* spp који је изолован у 11,7% свих изолата и у више од 50% био је осетљив на ампицилин, док је на ванкомицин осетљиво око 90% изолата. Изоловани сојеви *Klebsiella* spp у високом степену продукују бета-лактамазе проширеног спектра (ЕСБЛ) и показују резистенцију на цефалоспорине треће генерације, аминогликозиде и ципрофлоксацин, док су на карбапенеме 100% били осетљиви. *Pseudomonas* spp и *Acinetobacter* spp су били мање заступљени (5,8% и 5,4%), али су и ови патогени показивали резистентност на испитивана антимиљробна средства. Ово испитивање је указало на потребу континуираног праћења узročника инфекција у болничкој средини.

**Кључне речи:** бактеријемја; хемокултура; резистенција

### УВОД

Учесталост инфекција крви у болничким инфекцијама варира у зависности од врсте болнице, односно врсте одељења и пацијента, али се процењује да

се креће око 8%. Највећем ризику за њихов настанак изложени су пацијенти у јединицама интензивне неге, болесници подвргнути хирушким захватима, транс-

плантирани болесници, пацијенти са смањеном отпорношћу организма због основне болести, као и новорођенчад. Повећан ризик од продора патогених и условно патогених микроорганизама у крв данас се доводи у везу са сталним порастом броја компликованих дијагностичких и терапијских процедура. А значај бактеријемја огледа се у томе што продужава хоспитализацију, повећава укупне трошкове лечења, а извештај број поприма тежи ток и завршава се летално (1,2).

Бактерије поседују задивљујућу способност да развију различите механизме резистенције и тако избегну дејство антибиотика. Развој нових антимикробних лекова, приступачност, прихваћљива цена доводе до њихове некритичке и неоправдане примене. Познато је да резистенција бактерија на антибиотике знатно варира у зависности од узрочника, врсте антибиотика, али и од географског подручја (3,4).

## ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се прикажу најчешћи узрочници бактеријемје и њихова осетљивост на антимикробна средства код болнички лечених пацијената у једногодишњем периоду, као и да се укаже на могуће мере превенције.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Подаци су добијени из званичних извештаја микробиолошке лабораторије Клиничког центра Крагујевац. Узорци су потицали од пацијената који су имали клиничке знаке бактеријемје или инфекције крви. Изолација узрочника бактеријемја вршена је подлогама за хемокултуру фирме "Biomerieux"- Француска, а идентификација је рађена на основу макроскопских, микроскопских, биохемијских и антигенских карактеристика микроорганизама. Осетљивост на антимикробне лекове испитивана је диск-дифузионом методом таблетама "Rosco" - Француска, на Mueller-Hinton агару за пораст Грам негативних микроорганизама изолованих из хемокултуре или на Mueller-Hinton агару са 5% говеђом крви за пораст Грам позитивних микроорганизама изолованих из истог. Тумачење и зоне инхибиције антибиограма су рађене према препорукама Америчког националног комитета за клиничке лабораторије (ЦЛСИ) (5). У раду је коришћен дескриптивно-епидемиолошки метод рада. За све прикупљене податке направљена је база у одговарајућем софтверском пакету SPSS for Windows ver. 11.0. Добијени подаци приказани су табеларно и графички и обрађени непараметарским статистичким тестом ( $\chi^2$ -тестом). Критеријум за статистичку значајност је била вероватноћа  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

У периоду јул 2008.- јун 2009. године прегледано је 3522 узорака хемокултура добијених са различитих одељења Клиничког центра Крагујевац. Укупан број позитивних хемокултура износио је 223, што је 6,33%. Просечан број позитивних налаза кретао се од 2,55%, колико је било у првом месецу посматрања, до

10,29% у септембру 2008.године. Тестирањем је утврђено да постоји високо значајна статистичка разлика у броју позитивних хемокултура посматрано по месецима ( $\chi^2$  тест=27,84;  $p < 0,01$ ). Презентовани подаци приказани су на табели 1.

Табела 1. - Број и проценат позитивних хемокултура у испитиваном периоду.

Месеци	Број узорака	Број позитив. хемокултура	%
07.2008.	196	5	2,55
08.2008.	322	28	8,69
09.2008.	311	32	10,29
10.2008.	344	33	9,30
11.2008.	286	13	4,55
12.2008.	272	9	3,31
01.2009.	283	16	5,65
02.2009.	264	13	4,92
03.2009.	325	21	6,46
04.2009.	242	14	5,78
05.2009.	306	20	6,53
06.2009.	371	19	5,12
Укупно	3522	223	6,33

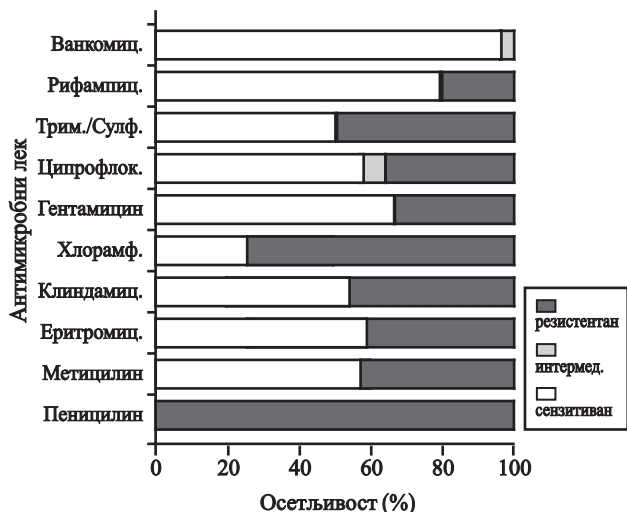
$\chi^2$  test=27,84;  $p < 0,01$

На табели 2 приказана је учесталост изолације узрочника из хемокултура у посматраном периоду. Тестирањем је утврђено да постоји високо значајна статистичка разлика у учесталости изолације појединих узрочника ( $\chi^2$  тест=52,38;  $p < 0,01$ ). Најчешће изоловани узрочници припадали су роду *Staphylococcus* spp (коагулаза негативан са учешћем од 35,8% и *Staphylococcus aureus* са учешћем од 11,7%). На табели се види да су међу изолатима у високом проценту биле заступљене и Грам негативне бактерије.

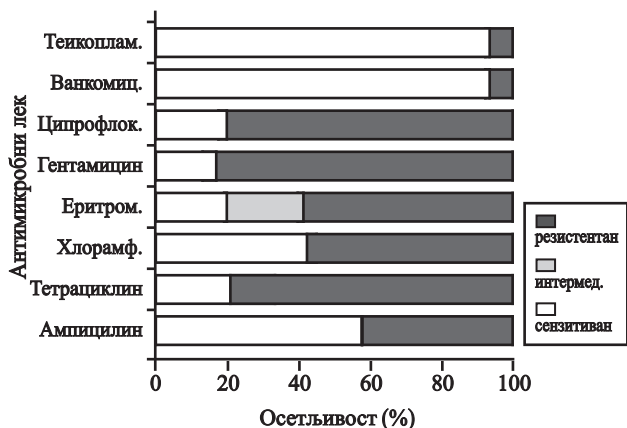
Табела 2. - Учесталост изолације узрочника бактеријемје у испитиваном периоду.

Узрочник	Број изолата	%
Коагулаза нег. <i>Staphylococcus</i>	80	35,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	26	11,7
<i>Enterococcus</i> spp	26	11,7
<i>Klebsiella</i> spp	25	11,2
<i>Pseudomonas</i> spp	13	5,8
<i>Acinetobacter</i> spp	12	5,4
<i>Escherichia coli</i>	11	4,9
<i>Nasseria</i> spp	10	4,5
<i>Bacillus</i> spp	5	2,2
<i>Streptococcus viridans</i> групе	5	2,2
<i>Enterobacter</i> spp	3	1,3
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0,9
<i>Citrobacter</i> spp	2	0,9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0,5
<i>Serratia</i> spp	1	0,5
<i>Corynebacterium</i> spp	1	0,5
Укупно	223	6,33

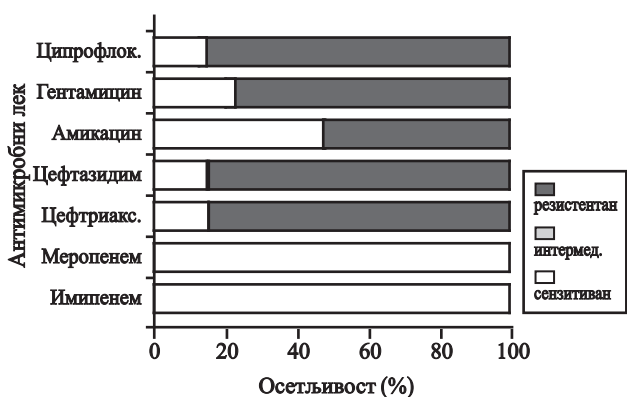
$\chi^2$  test=52,38;  $p < 0,01$



Графикон 1. - Осетљивост *Staphylococcus aureus* на антимикуробне лекове.



Графикон 2. - Осетљивост *Enterococcus spp* на антимикуробне лекове.



Графикон 3. - Осетљивост *Klebsiella spp* на антимикуробне лекове.

На графиконима 1, 2 и 3 приказана је осетљивост најчешће изолованих микроорганизама из хемокултура на антимикуробне лекове.

На графикону 1 уочава се да *Staphylococcus aureus* показује високу резистентност на метицилин, али и на еритромицин, клиндамицин, ципрофлоксацин. Значајно је истаћи високу осетљивост изолованих сојева на ванкомицин (само у једном случају постојала је интермедијална осетљивост) (графикон 1).

Изоловани сојеви *Enterococcus spp* у више од 50% осетљиви на ампицилин, док је на ванкомицин осетљиво око 90% изолата (графикон 2).

Сојеви *Klebsiella spp* изоловани из хемокултура показали су постојање високог степена резистенције на цефалоспорине треће генерације, аминогликозиде и ципрофлоксацин. Према резултатима овог истраживања још увек постоји задовољавајућа осетљивост на имипенем и меропенем (графикон 3).

Због малог броја изолата осетљивост *Pseudomonas spp* (13 изолата) и *Acinetobacter spp* (12 изолата) на антимикуробне лекове није приказана графички, али је запажено да су два изолата *Pseudomonas*-а показала резистентност на имипенем и меропенем, а седам на цефтазидим. Код *Acinetobacter*-а само један изолат је био резистентан на карбапенеме, док је осетљивост на цефалоспорине била половишна.

## ДИСКУСИЈА

Модерна антимикуробна терапија редуковала је опасност од микроорганизама осетљивих на антибиотике, али је широка и понекада некритична употреба ових лекова довела до све веће распрострањености резистентних бактеријских сојева. По свему судећи, ово није пролазна појава, већ се очекује да ће ове бактерије представљати сталну опасност. Запажено је да су многе бактерије у стању да пренесу резистентност на друге бактерије исте или чак диферентне врсте, што додатно повећава њихов значај, нарочито у болничким инфекцијама.

Ово истраживање обухватило је једногодишњи период у току кога је прегледано 3522 узорача хемокултура добијених са различитих одељења, а у свега 6,33% случајева налаз је био позитиван, што намеће потребу за ригорознијим поштовањем индикација за узорковањем крви.

Када је извршено испитивање изолованих узрочника уочено је да су то представници различитих бактеријских врста, како патогених, тако и условно патогених. По учесталости изолације прво место заузима коагулаза негативан стафилокок (КНС), који чини 35,8% свих изолата. Наши подаци су у високој корелацији са резултатима других аутора, који га наводе као све значајнијег изазивача болничких инфекција крви (6). Услед недостатка API Staph-теста, нисмо вршили даљу идентификацију КНС до нивоа врсте, тако да није приказана осетљивост врста КНС на антимикуробне лекове, али свакако треба истаћи да је међу изолатима запажен пораст метицилин резистентног КНС-а, али и сојева који показују мултирезистентност на тестиране антибиотике.

На другом месту по учесталости изолације налази се *Staphylococcus aureus*, што је, такође, у складу са литерарним подацима, који указују на континуитет који

ова бактерија показује као значајан узрочник бактеријемија и болничких инфекција крви (7,8).

Данас се све више пажње посвећује метицилин резистентном *Staphylococcus aureus*-у (МРСА), који се означава као главни болнички патоген у свету. Уопштено, МРСА није вирулентнији од осетљивијих сојева, али је теже излечити такву инфекцију. Инфекције изазване овом бактеријом повећавају дужину лечења, број примењених дијагностичких тестова, продужава се антибиотска терапија, што све заједно повећава трошкове лечења таквих пацијената (9). Запажено је да је морталитет већи код МРСА инфекција, у поређењу са инфекцијама узрокованим *Staphylococcus aureus*-ом осетљивим на метицилин (10).

Наше истраживање је показало да је око 40% свих изолата *Staphylococcus aureus*-а из анализираних хемокултура било резистентно на метицилин. Овај проценат резистенције је забрињавајући обзиром да резистенција на метицилин означава и резистенцију на све бета-лактамске антибиотике, комбинацију бета-лактама са инхибиторима бета-лактамаза и карбапенеме, што представља велики терапијски проблем МРСА инфекција. Резултати овог истраживања високо корелирају са сличним истраживањима спроведеним у свету које истичу драматичан пораст инфекција крви узрокованих са МРСА, док су инфекције узроковане *Staphylococcus aureus*-ом осетљивим на метицилин у паду. Као фактори ризика за настанак ових инфекција наводе се: изложеност дијализи, трансплантације органа, ХИВ инфекције, постојање карцинома и дијабетеса код пацијената (8).

Новија истраживања указују да је пре настанка МРСА инфекције скоро увек присутна колонизација овом бактеријом (11). Инфицирани или колонизовани болесници главни су резервоари МРСА у здравственим установама. Најчешћи пут преноса МРСА у болницама је преко руку особља које се контаминира након директног контакта са болесником или контаминираним материјалом (12). Због високих преваленци МРСА инфекције многе болнице сачиниле су протоколе и формирале тимове за спречавање ових инфекција. Евалуацијом резултата, након примене протокола, запажен је драстичан пад МРСА инфекција (13).

Данас постоје клинички докази да је *Staphylococcus aureus* резистентан на ванкомицин (ВРСА) нађен у многим областима САД-а (14,15). Ово представља велики проблем за лекаре јер је ванкомицин био основ за лечење серије МРСА инфекција. Наши изолати још увек показују високу осетљивост на ванкомицин, али ипак треба бити опрезан код употребе овог антибиотика тј. "чувати" га само за строго постављене индикације.

Значај *Enterococcus* spp као болничког патогена огледа се у резистенцији на велики број антибиотика, а посебан проблем представља ванкомицин резистентан *Enterococcus* (ВРЕ). У нашем испитивању око 90% изолованих ентерокока показује осетљивост на овај антибиотик.

Нерационална употреба антибиотика доводи до селекције мултирезистентних сојева ентерокока који су, иначе, коменсалне бактерије гастроинтестиналног

система здравог човека. Ентерококне инфекције су већином ендемог порекла. Међутим, у епидемији или када је ВРЕ ендемичан у некој здравственој установи може се пренети са пацијента на пацијента, било директним или индиректним контактом преко руку особља (14) или преко контаминираних опреме за негу и површина у околини (16). Колонизација са ВРЕ се наводи као важан фактор за каснији настанак инфекције крви, а додатни фактори су: инфекције других органа, употреба ванкомицина и продужена хоспитализација (17).

Грам негативни бацити све више добијају на значају као болнички патогени, али се учесталије описују и као узрочници бактеријемија (18), што је у сагласности са нашим истраживањем. *Klebsiella* spp најчешће изоловани узрочник ове групе је (11,2%), а затим следе *Pseudomonas* spp (5,8%), *Acinetobacter* spp (5,2%) и др.

*Klebsiella* spp као болничког патогена карактерише резистенција на цефалоспорине, детерминисана синтезом бета-лактамазе проширеног спектра (ЕСБЛ). Продукција ЕСБЛ омогућава резистенцију на цефалоспорине проширеног спектра, монобактаме и уреидопеницилине, док на карбапенеме не делује. Поред тога ова резистенција може се проширити на друге Грам негативне бацити (19). Све ово често испред лекара поставља дилему иницијалне терапије до пристизања резултата микробиолошког испитивања (20). Зато су последњих деценија болничке инфекције изазване овом бактеријом постале велики проблем широм света.

Резултати овог испитивања указују да изоловане *Klebsiella* spp показују висок ниво резистенције на цефтазидим и цефтриаксон (преко 80% изолата). На карбапенеме, који представљају лек избора за серију инфекција изазване патогенима који продукују ЕСБЛ, бележи се 100% осетљивост. Према доступним подацима резистенција на карбапенеме сада је ретка у свету, али се очекује њен постепени раст, што намеће потребу успостављања боље контроле над инфекцијама и употребом антибиотика (21).

*Pseudomonas* spp је један од, такође, честих узрочника болничких инфекција, али и бактеријемија. Не ретко, изоловани сојеви брзо развијају мултирезистенцију на антибиотике, што утиче на повећање морталитета (22). Примарна псеудомонас бактеријемија доводи се у везу са употребом контаминираних интраваскуларних опрема и течности за инфузију. Према нашим резултатима два изолата су била резистентна на имипенем и меропенем, а око 60% изолата на цефтазидим (изразито анти-псеудомонасни лек из групе цефалоспорина). Значајна резистенција била је и према аминогликозидима, који генерално показују добру анти-псеудомонасну активност.

*Acinetobacter* spp као узрочник болничких инфекција добија на значају открићем сојева који продукују метало-бета-лактамазу (МБЛ), што се често среће код пролонгиране употребе цефалоспорина и карбапенема (23). Као фактори ризика за настанак инфекције узроковане овим патогеном издвајају се: претходна колонизација, употреба васкуларних катетера, болести кардиоваскуларног и респираторног тракта, што све про-

дужава болничко лечење и повећава цену излечења. Велики значај придаје се хигијени руку здравствених радника и асептичном раду са васкуларним катетерима и ендотрахеалним тубусима у превенцији колонизације и инфекције крви узроковане овом бактеријом (24). Нарочита пажња је потребна у болницама где је *Acinetobacter* ендемичан, па је потребно успоставити добру контролу и детерминисати оптималну антибиотску терапију за критичне пацијенте са инфекцијом крви коју изазива мултирезистентни сојеви *Acinetobacter*-а.

У нашем испитивању још увек постоји задовољавајућа осетљивост *Acinetobacter*-а на антимицробне лекове. Само један изолат је показао резистенцију на карбапенеме, док је осетљивост на цефалоспорине била половична. Према испитивању (25) резистенција на карбапенеме у Великој Британији порасла са 0% у 1998. на 55% у 2006. години.

Сматрамо да треба нагласити да се 1,5-4,5% болничких инфекција крви сматрају контаминацијама (а узрочници су бактерије које се уобичајено налазе на кожи и околина болесника). У циљу добијања валидних резултата потребно је приликом тумачења микробиолошких резултата узети у обзир и друге чиниоце нпр. правилно узорковање крви и клиничку слику.

## ЗАКЉУЧАК

Из свега наведеног може се закључити да бактеријемие представљају комплексан проблем, нарочито због високог степена резистенције на антибиотике изолованих узрочника. Један од важних разлога овоме се налази и у нерационалности у коришћењу антибиотика. Из тог разлога неопходна је примена мера за надзор и контролу антимицробне резистенције, чију би примену контролисао мултидисциплинарни тим који укључује лекара клиничара, клиничког микробиолога, клиничког епидемиолога, клиничког фармаколога и фармацеута.

## ЛИТЕРАТУРА

- Han SH, Chin BS, Lee HS, Jeong SJ, Choi HK, Kim CO, et al. Vancomycin-resistant enterococci bacteremia: risk factors for mortality and influence of antimicrobial therapy on clinical outcome. *J Infect.* 2009;58(3):182-90.
- Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(4):1257-62.
- Maki DG, Safdar N, Ebert SC. Antimicrobial Resistance: Walkig Up to the Challenge Supplement: Prevalence, Consequences and Solutions. *Pharmacotherapy* 2007; 27:121S-125S.
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(2): 159-177.
- www.clsi.org/labguidelines&standards (Accessed Jun 02,2010).
- Prica M, Varagić-Stojanović Z, Mazić N. Pregled izolata iz hemokultura u periodu jul 2000.-jun 2002. *Acta Clinica.* 2003,1 (3), 29-34.
- Nickerson EK, Wuthiekanun V, Wongsuvan G, Limmathurosakul D, Srisamang P, Mahavanakul W, et al. Factors predicting and reducing mortality in patients with invasive *Staphylococcus aureus* disease in a developing country. *PLoS One.* 2009;4(8):e6512.
- Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect Dis.* 2008;198(3):336-43.
- Ben-David D, Novikov I, Mermel LA. Are there differences in hospital cost between patients with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and those with methicillin-susceptible *S. aureus* bloodstream infection? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30(5):453-60.
- Wyllie DH, Crook DW, Peto TE. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. *BMJ.* 2006; 333(7562):281. Erratum in: *BMJ.* 2006; 333(7566):468. Comment in: *BMJ.* 2006; 333(7562):269-70.
- Huang YC, Chou YH, Su LH, Lien RI, Lin TY. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. *Pediatrics.* 2006;118(2):469-74.
- Henderson DK. Managing methicillin-resistant staphylococci: a paradigm for preventing nosocomial transmission of resistant organisms. *Am J Med.* 2006;19(6 Suppl 1):S45-52; discussion S62-70.
- van der Mee-Marquet N, Epinette C, Loyau J, Arnault L, Domelier AS, Lofselt B, et al. *Staphylococcus aureus* strains isolated from bloodstream infections changed significantly in 2006. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(3):851-7.
- Salgado CD. The risk of developing a vancomycin-resistant Enterococcus bloodstream infection for colonized patients. *Am J Infect Control.* 2008; 36(10):S175.e5-8.
- Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis.* 2008; 6(5): 668-74. Comment in: *Clin Infect Dis.* 2008; 46(5):675-7.
- Damani NN. Manual of Infection Control Procedures, 2nd Edition, GMM London, 2003. 126-29.
- Olivier CN, Blake RK, Steed LL, Salgado CD. Risk of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29(5):404-9.
- Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(2):760-6. Comment in: *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(9):3980-1.
- Bellissimo-Rodrigues F, Gomes AC, Passos AD, Achcar JA, Perdoná Gda S, Martinez R. Clinical outcome and risk factors related to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp. infection among hospitalized patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006; 101(4):415-21.
- Yang K, Guglielmo BJ. Diagnosis and treatment of extended-spectrum and AmpC beta-lactamase-producing organisms. *Ann Pharmacother.* 2007;41(9):1427-35.
- Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control.* 2006; 34(5 Suppl 1):S20-8; discussion S64-73.
- van Delden C. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: how should we treat them? *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30(1):S71-5.
- Kim YA, Choi JY, Kim CK, Kim CO, Kim MS, Choi SH, et al. Risk factors and outcomes of bloodstream infections with metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter*. *Scand J Infect Dis.* 2008; 40(3):234-40.

24. Jang TN, Lee SH, Huang CH, Lee CL, Chen WY. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *J Hosp Infect.* 2009; 73 (2): 143-50.
25. Wareham DW, Bean DC, Khanna P, Hennessy EM, Krahe D, Ely A, et al. Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27(7):607-12.