

# ***Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ja *Klebsiella pneumoniae* tähtsus ning antibiootikumitundlikkus Eesti haiglate intensiivravi osakondades**

Krista Lõivukene<sup>1</sup>, Epp Sepp<sup>2</sup>, Vivika Adamson<sup>3</sup>, Ülle Kallandi<sup>4</sup>, Karin Otter<sup>4</sup>, Helle Mägi<sup>5</sup>, Argo Parts<sup>5</sup>, Aino Rõõm<sup>6</sup>, Paul Naaber<sup>1,2</sup> – <sup>1</sup>TÜ Kliinikumi ühendlabor, <sup>2</sup>TÜ Kliinikumi mikrobioloogia instituut, <sup>3</sup>TÜ Kliinikumi infektsioonikontrolli osakond, <sup>4</sup>Astra Zeneca, <sup>5</sup>Põhja-Eesti Regionaalhaigla, <sup>6</sup>Ida-Tallinna Keskhaigla

gramnegatiivsed patogeendid, antibiootikumitundlikkus, intensiivravi osakond

Korraldatud uuringu järgi kuulusid *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ja *K. pneumoniae* Eesti haiglate intensiivravi (IR) osakondades viie kõige olulisema patogeeni hulka. *K. pneumoniae* tundlike ja resistentsete tüvede suhe oli kõikides haiglates sarnane, samuti ka *A. baumannii* ja *P. aeruginosa* karbapeneemi- ja amikatsiinitundlikkus. *A. baumannii* tsefepiimiresistentsus oli suurim TÜ kliinikumis ning tema ampitsilliin-sulbaktamiresistentsus oluliselt väiksem PERHis. *P. aeruginosa* tüvede tsiprofloksatsiini- ja tseftasidiimiresistentsus oli suurim ITKHs. Suurema MIK (minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon) väärtusega patogeendid levisid eeskätt kliinikumis ja ITKHs. Diskdifusioonimeetodi kasutamisel ilmnedid teatud juhtudel määramisvead, täpsema vastuse saamiseks tuleks kasutada E-teste. Kuna nii patogeenide osakaal kui ka tundlikkus oli erinevates IR-keskustes erinev, pole isegi Eestit käsitlevad üldandmed ideaalne alus empiirilise ravi alustamiseks. Gramnegatiivsete patogeenide (*A. baumannii*, *P. aeruginosa* ja *K. pneumoniae*) põhjustatud infektsioonide korral sobivad IR-osakondades empiiriliseks raviks esmajoones karbapeneemid, mis mõjusid enamikele patogeenidele ja olid madalaima MIK-väärtusega antibiootikumid.

Patogeensed gramnegatiivsed pulkbakterid on kogu maailmas olulised hospitaalinfektsioonide tekitajad (1), mille levik intensiivravi osakondades ja antibiootikumiresistentsus (2, 3) põhjustab ravi ebaõnnestumist, suurt suremust ja ravikulude kasvu (4). Olulisemad multiresistentsed patogeendid on *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ja *Klebsiella pneumoniae*, millest kaks esimest on mittefermentatiivsed keskkonnast pärinevad bakterid, viimane aga ka tervete inimeste seedekulglas esinev enterobakter (5–7). Eesti haiglate IR-osakondades levinud *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ja *K. pneumoniae* tüvede osakaal teiste patogeenide seas ning antibiootikumitundlikkus ei ole teada. Samas on lokaalne mikroobide liigiline jaotus ja antibiootikumitundlikkus abiks empiirilise ravi valikul.

Eesti mikrobioloogialaborites on kasutusel peamiselt patogeenide kvalitatiivne (tundlik/mõõ-

dukas/resistentne) antibakteriaalse tundlikkuse määramine diskdifusioonimeetodiga, mille eelisteks on lihtne teostatavus ja odavus. Antibioogrammi määramine diskdifusioonimeetodiga on enamiku patogeenide jaoks standarditud, kuid seda mõjutavad mikroobide kasvu kiirus, testitava mikroobisuspensiooni tihedus, inkubeerimise aeg, sööme paksus ja koostis jm. Diskdifusioonimeetodi puhul hinnatakse kasvuvaba tsooni läbimõõtu, mille alusel patogeendid loetakse kas tundlikeks, mõõdukalt tundlikeks või resistentseteks, ning isegi kasvuvaba tsooni kõikumine 1 mm võib oluliselt mõjutada tulemuste tõlgendamist.

Lisaks ei võimalda diskdifusioonimeetod määrata ravimi täpset minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni, mis muudab meetodi piirsituatsioonides ebatäpseks ning eriti rasketel kliinilistel juhtudel, kui vajatakse konkreetse patsiendi ravimiannuse täpset arvutamist, väheefektiveks. Üheks võimaluseks on

**Tabel 1. Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH), Tartu Ülikooli Kliinikumi (TÜK), Ida-Tallinna Keskhaigla (ITKH) ja Narva Haigla (NH) iseloomustus aastal 2003**

Haiglate iseloomustus	PERH	TÜK	ITKH	NH
Voodikohad haiglas	1492	928	604	342
Voodikohad IR-osakonnas	12	28	9*	10
Patsiendipäevad IR-osakonnas	3920	7704	2147	2425
Mikrobioloogiliste külvide arv IR-osakonnas / positiivsete külvide arv (%)	2709/846 (31,2)	2723/1269 (46,6)	824/527 (64)	275/118 (43)
Mikrobioloogiliste külvide arv IR-osakonnas 100 patsiendipäeva kohta	69	35,3	38,4	11,3

\* Uuringus osales 1. intensiivravi osakond.

mikroobide tundlikkuse kvantitatiivne hindamine E-testidega (*epsilometer test*) (8, 9). E-testi kasutamisel on eelnevad mõjutused vähem olulised ja vastus on ühtlasi kvalitatiivne (tundlik/mõõdukas/resistentne) ning kvantitatiivne (MIK-väärtus mg/l), korreleerudes referentsmeetodiga (agarlahjendusmeetod) paremini kui diskdifusioonimeetod (9). Kahe testi tulemuste lahknemine põhineb meetodite sisulisel erinevusel. Juhul kui diskdifusioonimeetodi tulemused on raskesti interpreteeritavad, jäädes kas tundlik/mõõdukas või mõõdukas/resistentne piirile, võimaldab E-test paremini eristada tundlikkuse kvalitatiivset määra *in vitro*. Sellise täpsema, kuid oluliselt kulukama meetodika rakendamiseks tuleks eelnevalt kindlaks teha, kas E-testi ja diskdifusioonimeetodiga saadud tulemused on võrreldavad.

### Uuringu eesmärk

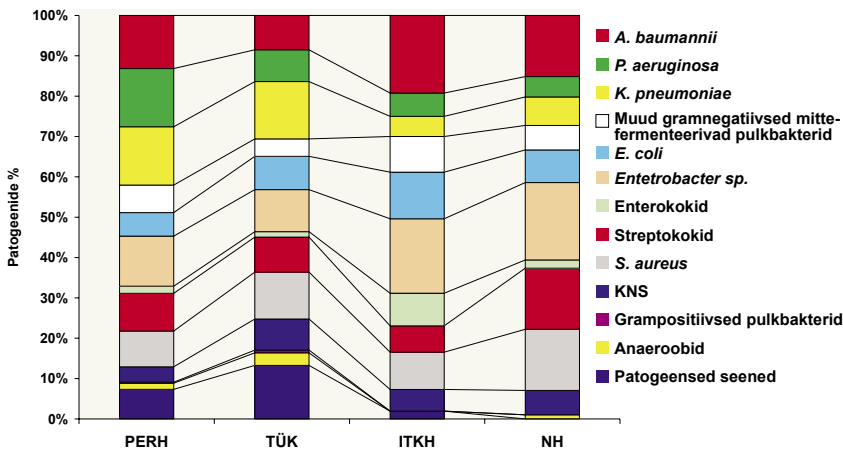
1. Hinnata *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ja *K. pneumoniae* osatähtsust Eesti suuremate haiglate intensiivravi osakondades levivate patogeenide seas.
2. Määrata ühtse protokolliga ja meetodika alusel *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ja *K. pneumoniae* ravim tundlikkust.
3. Selgitada, kas E-testil on olulisi erinevusi/eeliseid võrreldes diskdifusioonimeetodiga.

### Materjal ja meetodid

Uuring hõlmas Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH), Tartu Ülikooli Kliinikumi (TÜK), Ida-Tallinna Keskhaigla (ITKH) ja Narva Haigla (NH) intensiivravi osakondi (vt tabel 1).

Uuritavaks materjaliks oli kliinilisel eesmärgil mikrobioloogiliseks uurimiseks saadetud materjal (veri, liikvor, trahhea aspiraati, haavaeritis, uriin jm), millest isoleeriti *A. baumannii*, *K. pneumoniae* või *P. aeruginosa*. Patsientide kordusanalüüsid uuringusse ei kuulunud. Erandiks olid juhud, kus korduskülvis isoleeriti teist liiki mikroobe või sama patogeeni antibiogramm oli oluliselt muutunud (diskdifusioonimeetod). Uuringu eesmärgiks oli koguda vähemalt 50 *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ja *P. aeruginosa* tüve igast haiglast 2003. aasta aprillist detsembrini. Kliinilise materjali esmaskülvid ja samastamine toimus rutiinse algoritmi järgi (10). Antibiootikumitundlikkus määrati Muelleri-Hintoni agaril (*Oxoid*, Basingstoke, Hampshire, Ühendkuningriik) diskide ja E-testidega (*AB Biodisk*, Solna, Rootsi). E-testide tulemusi hinnati vastavalt NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*) (11, 12), kus tundlikkuse ja resistentsuse MIK-piirid meropenemi ja imipenemi jaoks olid  $\leq 4$  mg/l ja  $\geq 16$  mg/l; tseftatsidiimile, tseftipiimile ja ampitsilliin-sulbaktamile  $\leq 8$  mg/l ja  $\geq 32$  mg/l; piperatsillin-tazobaktamile  $\leq 64$  mg/l ja  $\geq 128$  mg/l; amikatsiini jaoks  $\leq 16$  mg/l ja  $\geq 64$  mg/l ning tsiprofloksatsiini jaoks  $\leq 1$  mg/l ja  $\geq 4$  mg/l. Laia spektriga beetalaktamaase (ESBL) produtseerivate *K. pneumoniae* tüvede kindlakstegemiseks kasutati E-teste, mis sisaldasid tseftatsidiimi (TZ) ja tseftatsidiimi koos klavulaanhappega (TZL). Tüve peeti ESBL produtseerijaks, kui TZ/TZL suhe oli  $\geq 8$ .

E-testide ja diskdifusioonimeetodi võrdlemiseks hindasime väikese, suure ja väga suure vea esi-



Joonis 1. Patogeenide liigiline jaotus IR-osakondades (kordusanalüüsid on välja jäetud).

nemist. Väikeseks veaks peeti juhud, kui E-testiga mõõdukalt tundlikud tüved olid diskiga kas tundlikud või resistentsed ning kui E-testiga tundlikud või resistentsed tüved olid diskidifusioonimeetodiga mõõdukalt tundlikud. Väga suure vea puhul oli tulemus E-testiga resistentne ja diskidifusioonimeetodiga tundlik ning suure vea puhul vastupidi (10).

**Statistilised meetodid.** Andmetöötluseks kasutati JandelSigmaStat 2,0 programmi, kus patogeenide esinemissagedust ja tundlike tüvede osakaalu võrreldi Fisheri või  $\chi^2$ -testiga ning MIK-väärtusi Manni-Whitney või t-testi meetodiga.

Ekspérimentaalse uuringu on heaks kiitnud eetikakomitee (TMEK otsus nr 384).

## Tulemused

### 1. Tinglikult patogeensete bakterite liigiline jaotus IR-osakondades

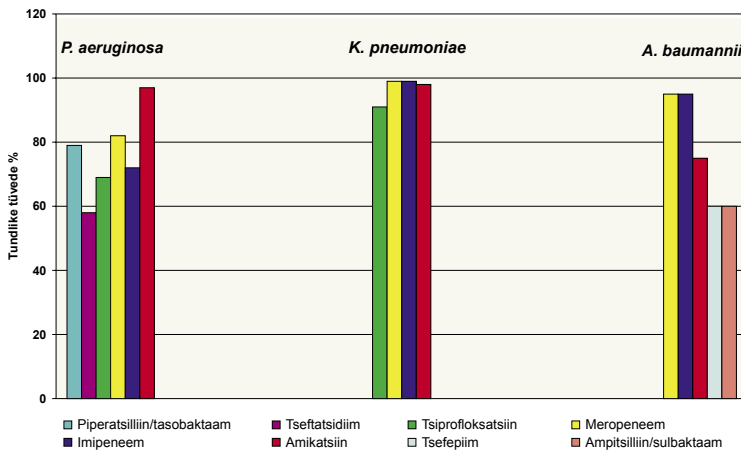
Kõikide isoleeritud patogeenide liigiline jaotus IR-osakondades on toodud joonisel 1.

Domineerivateks patogeenideks uuringusse kuulunud Eesti haiglate IR-osakondades olid *Enterobacter sp* (12,5%), *K. pneumoniae* ja *A. baumannii* (mõlemad 12%). *P. aeruginosa* oli pingereas 5. kohal (9%).

PERHis olid kõige sagedasemad kolm uuringusse kuuluvat patogeeni (*A. baumannii* 13,2%, *P. aeruginosa* ja *K. pneumoniae* mõlemad

14,4%). TÜKis domineerisid *K. pneumoniae* (14%), patogeensed seened ja *S. aureus*. *A. baumannii* moodustas 8,5% ja *P. aeruginosa* 7,8% kõigist isoleeritud liikidest. ITKHs oli esikohal *A. baumannii* (19%), millele järgnesid enterobakterid ja *E. coli*; *P. aeruginosa* ja *K. pneumoniae* moodustasid vaid 6% ja 5%. Narva Haiglas domineerisid võrdse sagedusega *Enterobacter sp*, *S. aureus*, streptokokid ja *A. baumannii* (15%), *P. aeruginosa* (6%) ja *K. pneumoniae* (7%) tüvesid esines harvemini.

Haiglatevahelised statistiliselt olulised erinevused ( $p < 0,05$ ) patogeeniliikide jaotuses olid järgmised: *A. baumannii* tüvede osakaal oli Tallinna haiglates (ITKH ja PERH) suurem kui TÜKis ja NHs ( $p < 0,001$ ) ning *P. aeruginosa* tüvede osakaal oli PERHis suurem kui TÜKis ja ITKHs ( $p = 0,026$  ja  $0,012$ ). Kuigi *K. pneumoniae* tüvesid isoleeriti ITKHs harvemini kui regionaalhaiglates ( $p = 0,001$ ), ületas teiste enterobakterite sagedus ITKHs TÜKi ja PERHi andmeid. Grampositiivsete mikroobide osakaalu uurimisel selgus, et ITKHs isoleeriti rohkem enterokokke kui regionaalhaiglates (TÜK ja PERH) ning NHs rohkem streptokokke kui ITKHs. Patogeensete seente osakaal oli regionaalhaiglates suurem kui keskhaiglates (ITKH ja NH) ning anaeroobe määrati ainult regionaalhaiglates.



Joonis 2. Gramnegatiivsete patogeenide antibiootikumitundlikkus IR-osakondades.

## 2. IR-osakondadest isoleeritud *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ja *P. aeruginosa* antibiootikumitundlikkus

E-testidega määrati 325 gramnegatiivse patogeeni (128 *A. baumannii*, 99 *P. aeruginosa* ja 98 *K. pneumoniae* tüve) antibiootikumitundlikkus (vt jn 2).

*K. pneumoniae* tundlike ja resistentsete tüvede suhe oli kõikides haiglates sarnane, samuti ka *A. baumannii* ja *P. aeruginosa* karbapeneemi- ja amikatsiinitundlikkus. Statistiliselt olulised erinevused ilmnesid *A. baumannii* tsefepiimiresistentsuses, mis oli suurim TÜKis, ning ampitsilliin-sulbaktamiresistentsuses, mis oli PERHis oluliselt väiksem kui teistes haiglates. *P. aeruginosa* tüvede tsiprofloksatsiini- ja tseftatsiidimiresistentsus oli suurim ITKHs. Samade patogeenide MIK-väärtusi ( $MIK_{50/90}$  mg/l) on võrreldud tabelis 2.

Kui tundlike ja resistentsete patogeenide osakaal erines lokaalselt vaid nelja testitud antibiootikumi osas, siis MIK-väärtuste võrdlemisel ilmnesid statistiliselt olulised erinevused suurema hulga antibiootikumide suhtes. Suurema MIK-väärtusega patogeenid levisid eeskätt TÜKis ja ITKHs, väljendades potentsiaalset riski resistentse kujunemiseks.

Karbapeneemide MIK-väärtuste võrdlemisel selgus, et meropeneemi omad olid oluliselt väiksemad ( $p < 0,001$ ). *K. pneumoniae* ja *P. aeruginosa*

tüved olid meropeneemi suhtes tundlikumad ( $p < 0,001$ ). *A. baumannii* tüvede meropeneemi- ja imipeneemi MIK-väärtused olid statistiliselt sarnased ( $p = 0,054$ ) (vt jn 3).

## 3. E-testide ja diskdifusioonimeetodi võrdlus

Kahe antibiootikumitundlikkuse meetodi võrdlemisel kasutasime regionaalhaiglate (TÜK ja PERH) andmeid (vt jn 4). Kui *K. pneumoniae* tüvede korral esines lahknevusi harva, siis *A. baumannii* ja *P. aeruginosa* tundlikkuse määramisel ilmnud suured ja väga suured vead osutavad diskdifusioonimeetodi ebatäpsusele ning MIK määramise vajadusele. Meetodite tulemuste erinevused sõltusid ka testitavast antibiootikumist, olles väiksemad karbapeneemide ja suuremad penitsilliini derivaatide ning beetalaktamaasi inhibiitorite kombinatsioonide kasutamisel.

## Arutelu

Meie uuringu andmetel domineerisid IR-osakondades enterobakteritest *Enterobacter sp* ja *K. pneumoniae* ning mittefermenteerivatest bakteritest *A. baumannii* ja *P. aeruginosa*.

Ülemaailmse MYSTIC (Meopenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) uuringu andmetel on sagedasemad patogeenid *P. aeruginosa* (16%), *S. aureus* ja *E. coli* ning

**Tabel 2. Gramnegatiivsete patogeneid antibiootikumitundlikkuse (MIK<sub>50/90</sub> mg/l) võrdlus IR-osakondades**

Teki- taja	Antibiootikum	MIK <sub>50/90</sub> mg/l				MIK-väärtuste statisti- lised erinevused*
		TÜK n = 50	PERH n = 39	ITKH n = 26	NH n = 13	
Acinetobacter baumannii (n = 128)	Ampitsilliin/ sulbaktam	8/48 <sup>1</sup>	2/48 <sup>1,2,5</sup>	12/48 <sup>2</sup>	12/64 <sup>5</sup>	<sup>1</sup> p <0,001 <sup>2</sup> p = 0,005 <sup>5</sup> p <0,001
	Tsefepiim	16/48 <sup>1,3,4</sup>	6/16 <sup>1,2,5</sup>	8/12 <sup>2,3</sup>	8/16 <sup>4,5</sup>	<sup>1</sup> p <0,001 <sup>2</sup> p = 0,035 <sup>3</sup> p <0,001 <sup>4</sup> p = 0,011 <sup>5</sup> p = 0,015
	Meropenem	1/3 <sup>1,4</sup>	0,25/3 <sup>1,2</sup>	1,5/3 <sup>2,6</sup>	0,38/1,25 <sup>4,6</sup>	<sup>1</sup> p = 0,002 <sup>2</sup> p <0,001 <sup>4</sup> p <0,001 <sup>6</sup> p <0,001
	Imipeneem	0,75/1,5 <sup>1,4</sup>	0,38/2 <sup>1</sup>	1/2	0,38/1,25 <sup>4</sup>	<sup>1</sup> p = 0,003 <sup>4</sup> p = 0,001
	Amikatsiin	6/64 <sup>4</sup>	4/64	12/24	3/32 <sup>4</sup>	<sup>4</sup> p = 0,017
			<b>TÜK</b> n = 50	<b>PERH</b> n = 37	<b>ITK</b> n = 8	<b>NH</b> n = 4
Pseudomonas aeruginosa (n = 99)	Piperatsilliin/ tasobaktaam	6/>256	4/>256	48/>256	12/128	
	Tseftatsidiim	1,5/>256 <sup>1</sup>	0,19/4 <sup>1,2</sup>	1,5/3 <sup>2</sup>	1,5/3	<sup>1</sup> p = 0,042 <sup>2</sup> p = 0,011
	Meropenem	1/12 <sup>1</sup>	0,5/8 <sup>1</sup>	1/6	0,75/1,5	<sup>1</sup> p = 0,016
	Imipeneem	3/16 <sup>1,4</sup>	2/>32 <sup>1,5</sup>	4/>32 <sup>6</sup>	0,125/0,5 <sup>4,5,6</sup>	<sup>1</sup> p = 0,005 <sup>4</sup> p = 0,003 <sup>5</sup> p = 0,025 <sup>6</sup> p = 0,01
	Amikatsiin	6/16 <sup>1</sup>	3/6 <sup>1,2</sup>	4/12 <sup>2</sup>	4/6	<sup>1</sup> p = 0,042 <sup>2</sup> p <0,011
	Tsiprofloksatsiin	0,25/12	1,5/8	1,5/3	0,94/8	
Klebsiella pneumoniae** (n = 98)		<b>TÜK</b> n = 50	<b>PERH</b> n = 44	<b>ITKH</b> n = 2	<b>NH</b> n = 2	
	Meropenem	0,047/0,75 <sup>1</sup>	0,012/0,023 <sup>1</sup>	0,016/0,023	0,023/0,16	<sup>1</sup> p <0,001
	Imipeneem	0,25/0,75 <sup>1</sup>	0,125/0,19 <sup>1,2</sup>	0,2/0,4 <sup>2</sup>	0,19/0,19	<sup>1</sup> p <0,001 <sup>2</sup> p <0,036
	Amikatsiin	2/6 <sup>1,4</sup>	1,5/2 <sup>1</sup>	2/2	0,75/1,5 <sup>4</sup>	<sup>1</sup> p <0,001 <sup>4</sup> p = 0,037
	Tsiprofloksatsiin	0,032/12 <sup>1</sup>	0,016/0,5 <sup>1</sup>	0,002/0,05	0,016/0,16	<sup>1</sup> p <0,001

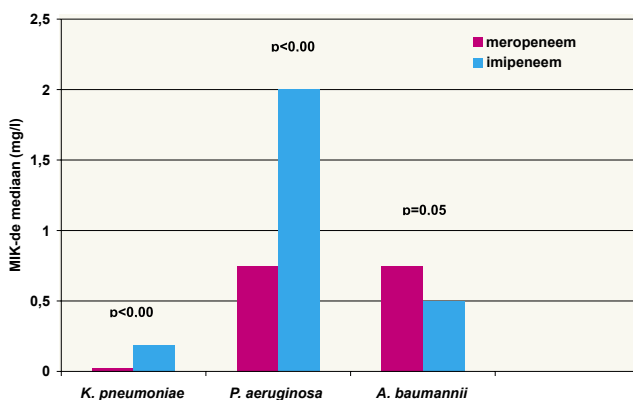
\* MIK-võrdlused erinevates haiglates: <sup>1</sup>TÜK/PERH; <sup>2</sup>PERH/ITKH; <sup>3</sup>TÜK/ITKH; <sup>4</sup>TÜK/NH; <sup>5</sup>PERH/NH; <sup>6</sup>ITKH/NH.

\*\* ESBL-positiivsed *K. pneumoniae* tüved esinesid vaid regionaalhaiglates, moodustades TÜKis 14% ja PERHis 23% kõikidest isoleeritud *K. pneumoniae* tüvedest.

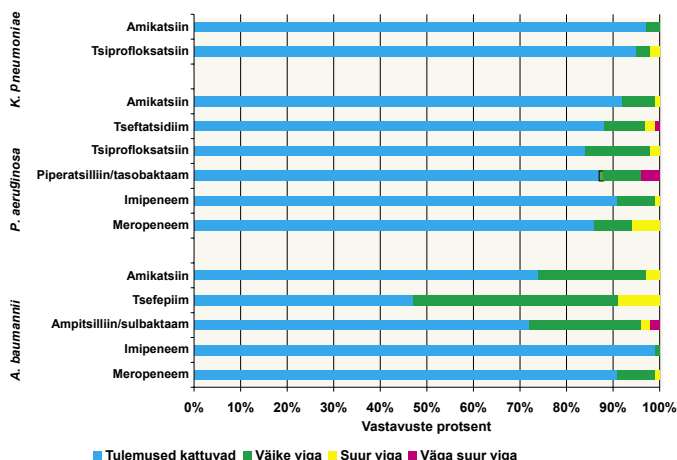
*K. pneumoniae* (6%) ning harvem *A. baumannii* (2,6%) (13). Erinevalt MYSTIC-uuringu ja Eesti andmetest domineerisid Rootsi Karolinska Ülikooli haigla IR-osakondades hoopis koagulaas-negatiivsed stafülokokid, enterokokid, *S. aureus* ja *E. coli* ning *A. baumannii*; *P. aeruginosa* ja *K. pneumoniae* moodustasid kõigist isoleeritud mikroobidest vaid 1,9%; 4,7% ja 4,7% (vastavalt 12. ja 7.-8. koht) (14).

Gramnegatiivsete bakterite suur osakaal Eesti IR-osakondades võib olla seotud erinevate klii-

niliste materjalide ja haigla suurusega, näiteks verekülvides on gramnegatiivsete patogeneid esinemissagedus tunduvalt väiksem kui trahhea (aspiraadi) külvides. See võiks seletada ka Eesti ja Rootsi domineerivate patogeneid erinevust, kuna EARSS (15) andmetel võeti Rootsis keskmiselt 32, Eestis vaid 7 verekülvi 1000 voodipäeva kohta. Olulist rolli mängib ka mikrobioloogiliste külvide võtmise eesmärk. Järelevalve eesmärgil võetud külvidest isoleeritud tekitajad peegeldavad pigem kolonisatsiooni kui infektsiooni vastupidi kliinilise



**Joonis 3. Gramnegatiivsete patogeenide meropenemi ja imipeneemi MIK-väärtuste võrdlus.**



**Joonis 4. E-testide ja diskdifusioonimeetodi võrdlus.**

eesmärgiga külvidele. Meie uuringus ei eristatud nn järelevalve (*surveillance*) ja kliinilisel eesmärgil võetud materjale, kuid kindel järelevalvekülvide võtmise algoritm suurendab oluliselt gramnegatiivsete patogeenide isoleerimissagedust.

Gramnegatiivsete patogeenide suurem esinemissagedus suurte haiglate IR-osakondades (4) seletab vaid osaliselt patogeenide profiili kohalikke erinevusi. Käesolevas uuringus oli gramnegatiivsete patogeenide osakaal Eesti haiglate IR-osakondades erinev. Kui *A. baumannii* tüvesid leidis enam Tallinna haiglates, siis *P. aeruginosa* domineeris PERHis ja *K. pneumoniae* hoopis kahes regionaal-

haiglas. Eesti lasteintensiivravi osakondade uuringu domineeris enterobakteritest *K. pneumoniae* (Tartus 23% ja Tallinnas 19%), kuid mittefermenteerivatest bakteritest oli *Acinetobacter sp.* ülekaalus Tallinna (9% vs 3%) ja *P. aeruginosa* Tartu (15% vs 2%) osakonnas (16). *P. aeruginosa* ja *K. pneumoniae* domineerimine regionaalhaiglates oli mõnevõrra ootuspärane, kuid kesonhaiglate (ITKH ja NH) *A. baumannii* ülekaal nõuab ilmselt täpsemat analüüsi.

Keskonnast pärinevad mittefermentatiivsed bakterid on sagedased eksogeense hospitaalfektiooni tekitajad ning nende osakaalu on

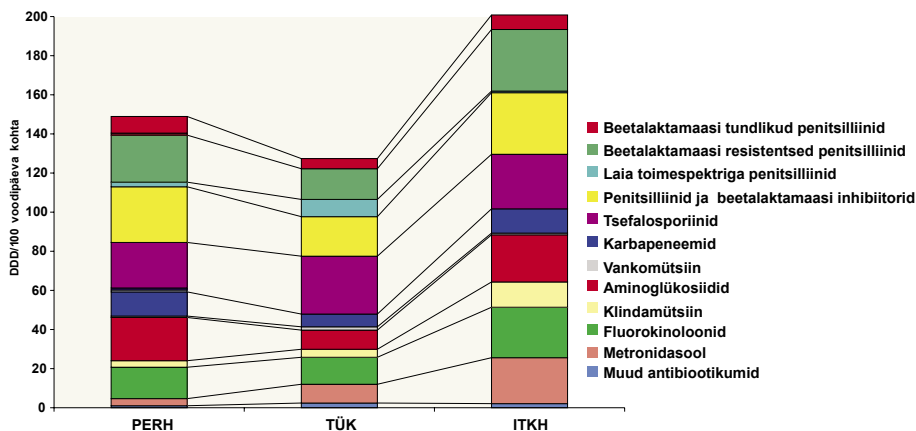
võimalik vähendada kontrollimeetmete rakendamiseks. Suurem gramnegatiivsete patogeene hulk Eestis võib olla seotud alles kujuneva hospitaalinfektsiooni kontrolli ja ravimipoliitika ning uute laia spektriga antibiootikumide hilisema kasutuselevõtuuga. Gramnegatiivsete tekitajate erinev esinemissagedus IR-osakondades võib olla tingitud patsientide eelnevast ravimisest mõnes teises osakonnas või raviasutuses, mis suurendab gramnegatiivsete patogeene kolonisatsiooni tõenäosust. Arvesse tuleb ka domineerivate patogeene kloni osakonnasise levik, mille kindlakstegemine nõuab uuringu käigus kogutud tüvede molekulaarset tüpiseerimist. Samas mõjutab patogeeni osakaalu ka mikrobioloogiliste külvide võtmise aktiivsus. Saadetud analüüside arv patsiendipäeva kohta oli PERHis poole suurem kui TÜKis ja ITKHs ning kõige väiksem NHs. Andmete võrreldavuse võiks ideaaljuhul tagada Eesti haiglatele kohandatud ühtne mikrobioloogiliste külvide võtmise algoritm.

Antibiootikumiresistentsuse teket ja levikut seostatakse antibiootikumide valiku ja kasutamise intensiivsusega (17, 18). Skandinaavia riikides on range antibiootikumikontrolli tulemusena mõne mikroobi antibiootikumiresistentsus isegi vähenenud (19). Antibiootikumide kasutamine mõjutab nii patogeene tundlikkust kui ka osakaalu, surudes alla ühtesid ja tuues esile teisi mikroobirühmi, mistõttu vaatlesime antibiootikumide kasutamist TÜK, PERH ja ITKH IR-osakondades 2003. aastal (vt jn 5). Antibiootikumide kasutamine (DDD/100) oli suurim ITKHs, järgnesid PERH ja seejärel TÜK. Leidsime, et vaatamata erinevate antibiootikumide kasutamisele oli *K. pneumoniae* tundlikkus kõikides keskustes sarnane. Haiglatevahelised erinevused *A. baumannii* tsefepiimi- ja ampitsilliin-sulbaktami ning *P. aeruginosa* tsiprofloksatsiini- ja tseftasidiim tundlikkuses seostusid vaid osaliselt nende ravimite kasutamise määraga. Vaid ITKH suurt ampitsilliin-sulbaktami-resistentsete atsinetobakterite ja tsiprofloksatsiini-resistentsete pseudomonaste esinemist võiks seostada nende ravimite suurema kasutusega.

Ühes raviüksuses esinevate patogeene resistentsuse muudatust mõjutab küll otsene antibiootikumide kasutamine, aga ka resistentsete tüvede või nendega koloniseeritud/infitseeritud patsientide liikumine haigla eri osakondades. Seega ei pruugi mingil ajahetkel sedastatud patogeene esinemissagedus ja resistentsuse protsent üksüheselt korreleeruda antibiootikumide kasutamisega, vaid võib avalduda pikemas perspektiivis (20). Tundlikkuse muutust ajas võib seostada nii uute antibiootikumide kasutuselevõtu kui ka osade vanade ravimite kõrvalejätmisega, mis aga ei suuda adekvaatselt põhjendada kõiki muutusi patogeene antibiogrammis (21). Samas võib ühe antibiootikumirühma kasutamine põhjustada resistentsust hoopis teiste ravimite suhtes (22). Resistentsuse kujunemine sõltub kasutatavast antibiootikumist, näiteks vaatamata kasvavale kasutamisele on resistentsuse kujunemine karbapeneemide suhtes üsna aeglane (23, 24). Paljusid ravikeskusi hõlmav ja ligi 20 aastat kestnud uuring näitas amikatsiini tundlikkuse stabiilsust (25).

Raskete infektsioonide ravi edukus sõltub õigeaegselt ja adekvaatselt antibakteriaalse preparaadi valikust. See omakorda eeldab tekitaja tuvastamist ning usaldusväärset antibiootikumitundlikkuse määramist. Käesolevas töös võrdlesime kvalitatiivset ja kvantitatiivset antibakteriaalse tundlikkuse määramise meetodit.

Meie töös sõltus E-testide ja diskdifusioonimeetodi vastavus testitavast patogeeni. *K. pneumoniae* antibiogrammi määramiseks sobisid hästi mõlemad meetodid. *A. baumannii* ja *P. aeruginosa* testimisel diskdifusioonimeetodiga osutus 3% tüvedest vale-tundlikeks ja 15% vale-resistentseteks ning see raskendab antibiogrammi kasutamist. Teiseks määravaks teguriks oli testitav antibiootikum, kuna karbapeneemidega esines kõige vähem ning penitsilliini ja beetalaktamaasi inhibiitorite kombinatsioonidega kõige rohkem olulisi vigu. Patogeene antibiogrammitundlikkuse kindlakstegemiseks sobis paremini kvantitatiivne meetodika, mis võimaldab ka määrata igale patsiendile sobivamat antibiootikumikogust vastavalt isoleeritud patogeeni MIK-



Joonis 5. Antibiootikumide kasutamine IR-osakondades (2003).

väärtusele ja parandab oluliselt ravi kvaliteeti. Lisaks võimaldab MIK-väärtuste määramine jälgida patogeene resistentsuse kujunemist.

### Kokkuvõte

Patogeene osakaalu ja tundlikkuse erinevused haiglates ning muutumine ajas tingib antibiootikumi-resistentsuse järelevalve olulisuse nii osakonna, haigla kui ka riiklikul tasemel.

Gramnegatiivsete patogeene (*A. baumannii*, *P. aeruginosa* ja *K. pneumoniae*) põhjustatud infektsioonide korral sobivad IR-osakondades empiiriliseks raviks karbapeneemid (meropenem ja imipenem), mis mõjusid enamikule patogeene

ja olid väikseima MIK-väärtusega antibiootikumid. Samas on karbapeneemid laia toimespektriga antibiootikumid, mille kasutamine peaks olema hoolikalt läbi mõeldud.

Kuna tundlikkuse kvalitatiivne hinnang (diskdifusioonmeetod) võib teatud juhtudel põhjustada määramisvigu, tuleks täpsema vastuse saamiseks tuleks kasutada E-teste.

**Tänuavaldused.** Uuring on valminud tänu AstraZeneca ja ETF (grant nr GARMB 5826) toetusele. Täname kõiki uuringus osalenud haiglaid ning doktoreid Elviira Aleksejev, Marika Ivanovat, Valentina Kolesnikovat, Galina Nemtsevat, Kristel Pärö ja Indrek Ruubast meeldiva koostöö ja abivalmiduse eest.

### Kirjandus

- Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU. The growing importance of antibiotic-resistance pathogens. *Chest* 1999;115(S3):34-41.
- Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis* 1996;23:779-84.
- Leroyer A, Bedu A, Lombrail P, Desplanques L, Diakite B, Bingen E. Prolongation of hospital stay and extra cost due to hospital-acquired infection in a neonatal unit. *J Hosp Infect* 1997;35:37-45.
- Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. *JAMA* 1995;274:639-44.
- Larson EL. Persistent carriage of gram-negative bacteria on hands. *Am J Infect Control* 1981;9:112-9.
- Villers D, Espaze E, Coste-Burel M. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 1998;129:182-9.
- Segel JD. The newborn nursery. In: *Hospital infections*. 4ed. Bennett J, Brachman S, eds. Philadelphia, NY: Lippincott-Raven; 1998.



8. Bolmström A. Susceptibility testing of anaerobes with E-test. *Clin Infect Dis* 1993;16(S4):367–70.
9. Sanchez ML, Jones RN. E-test, an antimicrobial susceptibility testing method with broad clinical and epidemiologic application. *The Antimicrobial Newsletter* 1992;8:1–8.
10. Murray RE, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RC. *Manual of clinical microbiology*. 8th ed. Washington, DC: ASM Press; 2003.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard-Sixth Edition; 20(2), 2003.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved Standard-Eighth Edition; 23(1), 2003.
13. Turner PJ, Greenhalgh JM, MYSTIC Study Group (Europe). The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1999–2000. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:563–7.
14. Sörberg M, Farra A, Ransjö U, Gärdlund B, Rylander M, Settergren B, et al. Different trends in antibiotic resistance rates at a university teaching hospital. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:388–96.
15. EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). <http://www.earss.rivm.nl/>.
16. Sepp E, Kõljalg S, Naaber P, Truusalu K, Stsepetova L, Metsvaht T jt. *S. epidermidis* ja *K. pneumoniae* – võimalikud hospitalinfektsioonide tekitajad eesti laasteintensiivravi osakondades. *Eesti Arst* 2003;82(4):239–48.
17. Gould IM, MacKenzie FM. Antibiotic exposure as a risk factor for emergence of resistance: the influence of concentration. *J Appl Microb Symp Suppl* 2002;92:78–84.
18. Madaras-Kelly K. Optimizing antibiotic use in hospitals: the role of population-based antibiotic surveillance in limiting antibiotic resistance. *Pharmacother* 2003;23:1627–33.
19. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997;337:441–6.
20. Loeffler JM, Garbino J, Lew D, Harbarth S, Rohner P. Antibiotic consumption, bacterial resistance and their correlation in a Swiss University Hospital and its adult intensive care units. *Scand J Infect Dis* 2003;35:843–50.
21. Naaber P, Kõljalg S, Maimets M. Antibiotic usage and resistance-trends in Estonian University Hospitals. *Antimicrob agents* 2000;16:309–15.
22. Canton R, Coque TM, Baquero F. Multi-resistant gram-negative bacilli: from epidemics to endemics. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:315–25.
23. Norby SR, Faulkner KL, Newell PA. Differentiating meropenem and imipenem/cilastatin. *Infect Dis Clin Pract* 1997;16:291–303.
24. Drusano GL, Lode H, Edwards JR. Meropenem: clinical response in relation to *in vitro* susceptibility. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:185–94.
25. Gerding DN, Larson TA. Resistance surveillance programs and the incidence of gram-negative bacillary resistance to amikacin from 1967 to 1985. *Am J Med* 1986;80(6B):22–8.

## Summary

### ***Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* – their importance and antibiotic susceptibility in Estonian intensive care units**

Our objective was to evaluate the importance and susceptibility pattern of *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, and *K. pneumoniae* in Estonian ICUs. From April to December 2003, a total of 128 *A. baumannii*, 99 *P. aeruginosa*, and 98 *K. pneumoniae* strains were collected from North-Estonian Regional Hospital, Tartu University Clinics, East Tallinn Central Hospital, and Narva Hospital. To clear up methodological discrepancies, the data of E-test and disk-diffusion method were compared.

Of the *A. baumannii* strains 60% were sensitive to ampicillin/sulbactam and to cefepime, 95% were sensitive to meropenem and imipenem, and 75% to amikacin. Of the *P. aeruginosa* strains 79% were sensitive to piperacillin/tazobactam, 58% to ceftazidime, 81% to meropenem, 72% to imipenem, 69% to ciprofloxacin and 97% to amikacin. The susceptibility of the

*K. pneumoniae* isolates to meropenem and imipenem was 99%, to ciprofloxacin 91% and to amikacin 98%. In all 4 ICUs, sensitivity among the *K. pneumoniae* strains was similar, whereas in local discrepancies occurred the susceptibility pattern of *A. baumannii* and *P. aeruginosa*. The discordance between E-test and disk-diffusion was pathogen-specific. In the case of *K. pneumoniae*, less errors were found, while in the case of *A. baumannii* and *P. aeruginosa*, E-tests are recommended for susceptibility testing. Most active agents against gram-negative pathogens were carbapenems and amikacin. For empirical treatment, meropenem and imipenem are preferred due to their high activity and the lowest MIC values.

krista.loivuke@kliinikum.ee