



Фактори ризика за настанак болничких инфекција узрокованих бактеријом *Pseudomonas aeruginosa* резистентном на цефепим

Марко Фолић^{1,2}, Зорана Ђорђевић³, Драган Миловановић^{1,2},
Дејана Ружић Зечевић^{1,2}, Никола Росић¹ и Слободан Јанковић^{1,2}

- 1 - Клинички центар Крагујевац, Служба за клиничку фармакологију, Крагујевац, Србија
 - 2 - Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, Крагујевац, Србија
 - 3 - Клинички центар Крагујевац, Одсек за контролу болничких инфекција, Крагујевац, Србија
-

Pseudomonas aeruginosa

- Грам-негативна, штапићаста, аспорогена бактерија
- Чест узрочник различитих болничких инфекција (БИ)
- Утиче на пораст стопе морталитета
- Патоген који је способан да за релативно кратко време стекне резистенцију на многе антибиотике, комбинујући разне расположиве механизме, чинећи тако и “најјаче” доступне антибиотске опције често недовољно ефикасним.

Цефепим

- Цефалоспорин четврте генерације са добром активношћу против бројних клица, укључујући *P. aeruginosa*
 - Потенцијални избор у терапијском приступу код умерених до тешких интрахоспиталних инфекција
 - Напомена: све већа учесталост резистенције *P. aeruginosa* на цефепим често компликује терапијске исходе односно лечење инфекција узрокованих овим патогеном
 - Боље познавање и разумевање епидемиолошких аспеката и фактора ризика за настанак БИ узрокованих *P. aeruginosa* може допринети задржавању овог медикамента као адекватне терапијске могућности.
-

Циљ истраживања

- Идентификација фактора ризика удружених са развојем БИ узрокованих *P. aeruginosa* резистентним на цефепим, како код свих болесника са инфекцијама овог типа, тако и код подгрупе пацијената са леталним исходом односно подгрупе оних који су развили инфекцију узроковану *P. aeruginosa* отпорним на карбапенеме.

Методе истраживања

- Проспективна, неинтервенцијска студија дизајнирана као комбинација три „угњеждане“ студије типа случај/контрола у оквиру кохорте пацијената са БИ узрокованим *P. aeruginosa*
 - Период и место праћења пацијената: јануар 2009. - децембар 2017. године, Клинички центар Крагујевац, Република Србија
 - Варијабле од истраживачког интереса: чиниоци од потенцијалног ризика за настанак БИ узрокованих бактеријом *P. aeruginosa* отпорном на цефепим из домена општих одлика и коморбидитета пацијената, као и аспеката удружених са хоспитализацијом, применом карактеристичне медицинске опреме односно претходном применом антибиотика.
-

Груписање пацијената

- I студија типа случај/контрола - болесници са БИ узрокованим *P. aeruginosa*:
 - Група случајева - пацијенти са БИ изазваним *P. aeruginosa* отпорним на цефепим (CRPA)
 - Контролна група - болесници са БИ узрокованим *P. aeruginosa* осетљивим на цефепим (CSPA)
 - II студија типа случај/контрола - пацијенти са леталним исходом унутар 30 дана од инфекције узроковане *P. aeruginosa*:
 - Група случајева - пацијенти са БИ изазваним CRPA
 - Контролна група - болесници са БИ узрокованим CSPA
 - III студија типа случај/контрола - болесници који су развили БИ узроковане *P. aeruginosa* отпорним на карбапенеме:
 - Група случајева - пацијенти чији је изолат био резистентан и на цефепим (CRPA-CR)
 - Контролна група - болесници заражени бактеријом *P. aeruginosa* сензитивном, пак, на цефепим (CSPA-CR).
-

Статистички аспекти

- Након тестирања података на нормалност расподеле, разлике између група за континуалне променљиве тестиране су Студент-овим т-тестом, док су разлике у категоријалним варијаблама испитиване путем Хи-квадрат или Fisher-овог теста
- Утицај фактора ризика на специфичне исходе процењиван је на основу прилагођених односа шанси израчунатих из мултиваријантних логистичких регресија.



Резултати истраживања

- Током периода испитивања, 847 хоспитализованих пацијената стекло је укупно 869 БИ узрокованих *P. aeruginosa* (CRPA - 598 (68,8%), CSPА - 271 (31,2%))
 - БИ узроковане *P. aeruginosa* чиниле су 15,6% свих БИ регистрованих у овој здравственој установи
 - Старост пацијената: 62,03 ± 15,60 година (распон: 18 - 93)
 - Учесталост мушког пола: 67% (n = 582)
 - Локализације инфекција (CRPA (%) : CSPА(%)): плућа (48,9% : 47,2%), место хируршке интервенције (24,9% : 27,7%), уринарни тракт (19,2% : 18,8%), крв (2,5% : 3,3%), друга места (4,5% : 3,0%); $p > 0,05$
-

Фактори ризика за настанак болничких инфекција узрокованих бактеријом *P. aeruginosa* резистентном на цефепим 1

Варијабла		CRPA n=598	CSPA n=271	p	Мултиваријантна анализа*	
					aOR (95% CI)	p
Опште одлике	Старосна доб (године)	61,80±15,26	62,52±16,38	0,529		
	> 65 година старости	292 (48,8)	137 (50,6)	0,638		
	Мушки пол	407 (68,1)	169 (62,4)	0,100		
Коморбидитети	Шећерна болест	56 (9,4)	28 (10,3)	0,655		
	Повреда	166 (27,8)	64 (23,6)	0,200		
	Постојање других болничких инфекција	267 (44,6)	73 (26,9)	<0,001	2,257 (1,383-3,684)	0,001
Хоспитализација	Превод са другог одељења	361 (60,4)	112 (41,3)	<0,001		
	Дужина хоспитализације (дани)	35,67±17,21	30,94±13,84	<0,001		
	Хоспитализација дужа од месец дана	345 (57,7)	132 (48,7)	0,014		
	Боравак у ЈИЛ-у	466 (77,9)	197 (72,7)	0,093		
	Дужина боравка у ЈИЛ-у (дани)	23,42±11,79	19,97±11,07	<0,001		
	Боравак у ЈИЛ-у дужи од месец дана	172 (36,9)	40 (20,3)	<0,001	2,440 (1,274-4,672)	0,007
	Дужина пре развоја интрахоспиталне инфекције (дани)	19,94±12,18	14,13±9,20	<0,001	1,049 (1,016-1,084)	0,004
Медицинска опрема	Пласиран уринарни катетер	563 (94,1)	253 (93,4)	0,652		
	Дужина пласирања уринарног катетера (дани)	20,66±13,12	18,19±10,72	0,009		
	Механичка вентилација	299 (50,0)	122 (45,0)	0,173		
	Дужина трајања механичке вентилације (дани)	13,78±11,65	10,89±8,80	0,014	1,035 (1,002-1,070)	0,036

Фактори ризика за настајак болничких инфекција узрокованих бактеријом *P. aeruginosa* резистентном на цефепим 2

Варијабла		CRPA n=598	CSPA n=271	p	Мултиваријантна анализа*	
					aOR (95% CI)	p
Антибиотици пре развоја болничке инфекције	Употреба антибиотика	577 (96,5)	246 (90,8)	<0,001	1,755 (1,341-2,297)	<0,001
	Број примењених антибиотика	2,73±1,17	2,13±0,94	<0,001		
	Дани антибиотске терапије	15,46±7,91	11,80±6,93	<0,001		
	Пиперацилин-тазобактам	71 (11,9)	12 (4,4)	<0,001		
	Карбапенеми	217 (36,6)	78 (28,8)	0,030		
	III генерација цефалоспорина	234 (39,1)	79 (29,2)	0,005		
	Цефепим	26 (4,3)	8 (3,0)	0,326		
	Аминогликозиди	245 (41,0)	89 (32,8)	0,022		
	Флуорохинолони	149 (24,9)	41 (15,1)	0,001	2,074 (1,074-4,006)	0,030
	Гликопептиди	155 (25,9)	52 (19,2)	0,031		
	Метронидазол	144 (24,1)	50 (18,5)	0,065		
	Колистин	23 (3,8)	6 (2,2)	2,215		
	Тигециклин	26 (4,3)	10 (3,7)	0,652		

Резултати су представљени као средња вредност ± SD или n (%); aOR: прилагођени однос шанси; CI: интервал поверења; CRPA: *P. aeruginosa* резистентан на цефепим; CSPA: *P. aeruginosa* осетљив на цефепим; ЈИЛ: јединица интензивне неге

* Подаци су приказани када постоји статистичка значајност.

Фактори ризика за настанак болничких инфекција узрокованих бактеријом *P. aeruginosa* резистентном на цефепим код пацијената са леталним исходом 1

Варијабла		CSPA n=217	CSPA n=69	p	Мултиваријантна анализа*	
					aOR (95% CI)	p
Опште одлике	Старосна доб (године)	64,96±14,65	67,20±14,66	0,269		
	> 65 година старости	122 (56,2)	43 (62,3)	0,372		
	Мушки пол	144 (66,4)	45 (65,2)	0,861		
Коморбидитети	Шећерна болест	28 (12,9)	7 (10,1)	0,543		
	Повреда	48 (22,1)	5 (7,2)	0,006	12,639 (1,483-107,687)	0,020
	Постојање других болничких инфекција	111 (51,2)	18 (26,1)	<0,001	4,599 (1,832-11,541)	0,001
Хоспитализација	Превод са другог одељења	130 (59,9)	35 (50,7)	0,179		
	Дужина хоспитализације (дани)	34,44±18,29	30,57±16,34	0,117		
	Хоспитализација дужа од месец дана	113 (52,1)	34 (49,3)	0,685		
	Боравак у ЈИЛ-у	191 (88,0)	63 (91,3)	0,451		
	Дужина боравка у ЈИЛ-у (дани)	24,97±11,63	21,46±11,75	0,039		
	Боравак у ЈИЛ-у дужи од месец дана	72 (37,7)	15 (23,8)	0,044		
	Дужина пре развоја интрахоспиталне инфекције (дани)	19,65±11,55	15,51±10,24	0,008		
Медицинска опрема	Пласиран уринарни катетер	211 (97,2)	69 (100,0)	0,163		
	Дужина пласирања уринарног катетера (дани)	25,21±15,71	22,26±14,29	0,168		
	Механичка вентилација	143 (65,9)	43 (62,3)	0,587		
	Дужина трајања механичке вентилације (дани)	17,48±13,76	12,12±10,01	0,019		

Фактори ризика за настанак болничких инфекција узрокованих бактеријом *P. aeruginosa* резистентном на цефепим код пацијената са леталним исходом 2

Варијабла		CSPA n=217	CSPA n=69	P	Мултиваријантна анализа*	
					aOR (95% CI)	p
Антибиотици пре развоја болничке инфекције	Употреба антибиотика	214 (98,6)	67 (97,1)	0,403		
	Број примењених антибиотика	2,85±1,16	2,19±0,93	<0,001		
	Дани антибиотске терапије	15,72±7,58	11,72±7,04	<0,001	1,118 (1,008-1,238)	0,034
	Пиперацилин-тазобактам	30 (13,8)	2 (2,9)	0,012		
	Карбапенеми	96 (44,2)	27 (39,1)	0,455		
	III генерација цефалоспорина	92 (42,4)	23 (33,3)	0,181		
	Цефепим	6 (2,8)	3 (4,3)	0,512		
	Аминогликозиди	79 (36,4)	20 (29,0)	0,259		
	Флуорохинолони	54 (24,9)	13 (18,8)	0,302		
	Гликопептиди	65 (30,0)	16 (23,3)	0,277		
	Метронидазол	66 (30,4)	14 (20,3)	0,103		
	Колистин	11 (5,1)	2 (2,9)	0,451		

Резултати су представљени као средња вредност ± SD или n (%); aOR: прилагођени однос шанси; CI: интервал поверења; CRPA: *P. aeruginosa* резистентан на цефепим; CSPA: *P. aeruginosa* осетљив на цефепим; ЈИЛ: јединица интензивне неге

* Подаци су приказани када постоји статистичка значајност.

Фактори ризика за настанак болничких инфекција узрокованих бактеријом *P. aeruginosa* резистентном на цефепим која је уједно отпорна и на карбапенеме 1

Варијабла		CRPA-CR n=431	CSPA-CR n=113	p	Мултиваријантна анализа*	
					aOR (95% CI)	p
Опште одлике	Старосна доб (године)	61,37±15,37	59,15±18,00	0,189		
	> 65 година старости	206 (47,8)	46 (40,7)	0,179		
	Мушки пол	298 (69,1)	69 (61,1)	0,103		
Коморбидитети	Шећерна болест	40 (9,3)	6 (5,3)	0,177		
	Повреда	122 (28,3)	25 (22,1)	0,188		
	Постојање других болничких инфекција	203 (47,1)	33 (29,2)	<0,001	2,368 (1,219-4,598)	0,011
Хоспитализација	Превод са другог одељења	266 (61,7)	49 (43,4)	<0,001	2,174 (1,114-4,245)	0,023
	Дужина хоспитализације (дани)	36,05±16,90	31,98±15,92	0,022	1,057 (1,028-1,088)	0,006
	Хоспитализација дужа од месец дана	254 (58,9)	59 (52,2)	0,198		
	Боравак у ЈИЛ-у	348 (80,7)	95 (84,1)	0,418		
	Дужина боравка у ЈИЛ-у (дани)	23,64±11,74	19,64±11,47	0,003	1,064 (1,020-1,109)	0,004
	Боравак у ЈИЛ-у дужи од месец дана	131 (37,6)	21 (22,1)	0,005		
	Дужина пре развоја интрахоспиталне инфекције (дани)	20,19±12,08	14,49±10,14	<0,001		
Медицинска опрема	Пласиран уринарни катетер	405 (94,0)	109 (96,5)	0,301		
	Дужина пласирања уринарног катетера (дани)	21,13±13,55	18,71±11,78	0,091		
	Механичка вентилација	229 (53,1)	66 (58,4)	0,316		
	Дужина трајања механичке вентилације (дани)	14,17±12,45	10,88±8,84	0,046		

Фактори ризика за настанак болничких инфекција узрокованих бактеријом *P. aeruginosa* резистентном на цефепим која је уједно отпорна и на карбапенеме 2

Варијабла	CRPA-CR n=431	CSPA-CR n=113	p	Мултиваријантна анализа*		
				aOR (95% CI)	p	
Антибиотици пре развоја болничке инфекције	Употреба антибиотика	421 (97,7)	106 (93,8)	0,035	1,810 (1,299-2,522)	<0,001
	Број примењених антибиотика	2,77±1,14	2,21±0,96	<0,001		
	Дани антибиотске терапије	15,48±7,63	11,85±7,48	<0,001		
	Пиперацилин-тазобактам	49 (11,4)	8 (7,1)	0,185		
	Карбапенеме	173 (40,1)	47 (41,6)	0,779		
	III генерација цефалоспорина	173 (40,1)	32 (28,3)	0,021		
	Цефепим	19 (4,4)	3 (2,7)	0,400		
	Аминогликозиди	182 (42,2)	34 (30,1)	0,019		
	Флуорохинолони	101 (23,4)	19 (16,8)	0,131		
	Гликопептиди	125 (29,0)	26 (23,0)	0,205		
	Метронидазол	108 (25,1)	16 (14,2)	0,014		
	Колистин	19 (4,4)	3 (2,7)	0,400		
	Тигециклин	23 (5,3)	7 (6,2)	0,722		

Резултати су представљени као средња вредност ± SD или n (%); aOR: прилагођени однос шанси; CI: интервал поверења; CRPA: карбапенем резистентан *P. aeruginosa* отпоран на цефепим; CSPA-CR: карбапенем резистентан *P. aeruginosa* осетљив на цефепим; ЈИЛ: јединица интензивне неге

* Подаци су приказани када постоји статистичка значајност.

Закључак

- Фактори ризика за развој БИ узрокованих *P. aeruginosa* резистентним на цефепим примарно су повезани са применом системских антибиотика пре развоја саме инфекције, али и, генерално, повећаном употребом антибиотика, што доводи и до селекције мулти, екстензивних или панрезистентних сојева *P. aeruginosa*.
 - Познавање ових аспеката може бити од посебног значаја на пољу креирања стратегије примене адекватних корективних мера у циљу решавања озбиљне проблематике са којом се модерна медицина суочава на пољу болничких инфекција.
-

Питања

- Који се фактори ризика могу сматрати потенцијално значајним за настанак болничких инфекција узрокованих бактеријом *Pseudomonas aeruginosa* резистентном на цефепим?
- Који чиниоци могу допринети задржавању цефепима као адекватне антибиотске опције на пољу терапијског приступа болничким инфекцијама узрокованим *P. aeruginosa*?