



## Gramnegative rod monobacteremia pathogens and their sensitivity to antibiotics in intensive care unit

*Dalia Adukauskienė<sup>1</sup>, Juozas Žilinskas<sup>2</sup>, Dovilė Valančienė<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, department of Intensive care, Kaunas, Lithuania*

<sup>2</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, department of Radiology, Kaunas, Lithuania*

### ABSTRACT

**The objective:** to evaluate gram-negative rod (GNR) monobacteremia (MB) pathogens and their sensitivity to antibiotics in our intensive care unit.

**Methods:** a retrospective study of medical records of patients with GNR MB in our intensive care unit has been carried out.

**Results:** 68 cases of patients with GNR MB has been analyzed. *E.coli* (n=24; 35.3%), *K.pneumoniae* (n=14; 20.6%) and *Acinetobacter spp* (n=8; 11.8%) were found more frequently (p=0.005) than other pathogens. *E.coli* MB was found in abdominal cavity (n=9; 37.5%; p=0.004), *Acinetobacter spp* MB – in respiratory tract (n=4; 33.3%; p=0.011). Sensitivity to antibiotics of GNR: to ertapenem – 91.7% (p<0.001), to amikacin – 80.4% (p<0.001), to meropenem – 76.3% (p=0.002), to imipenem – 76.3% (p=0.002), to gentamicin – 64.2% (p=0.03), while sensitivity to piperacillin – 36.1% (p=0.04), to cefotaxime – 14.7% (p<0.001), to ampicillin – 9.6% (p<0.001). Multidrug resistance (MDR) was found in 34 (50.0%) cases (p=1). Strong relationship (Cramer’s V=0.58) between inappropriate empirical antibiotic therapy and MDR was (n=22; 88.0%; OR 3.15; CI 1.9–5.2; p<0.001).

**Conclusions:** the most frequently isolated microorganisms of GNR MB were *E.coli*, *K.pneumoniae* and *Acinetobacter spp*. The most often source of *E.coli* MB was found in abdominal cavity, *Acinetobacter spp*. MB – in respiratory tract. GNR have presented with high sensitivity to carbapenems, amikacin and gentamicin, low sensitivity to ampicillin, piperacillin and cefotaxime, half of GNR was found to be MDR. Multidrug resistance increases the risk of using inappropriate empirical antibiotic therapy.

**Key words:** gram-negative rod monobacteremia, sensitivity to antibiotics, multidrug resistance.

# Gramneigiamų lazdelių monobakteriemijų sukėlėjai ir jų jautrumas antibiotikams intensyvosios terapijos skyriuje

Dalia Adukauskienė<sup>1</sup>, Juozas Žilinskas,<sup>2</sup> Dovilė Valančienė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Intensyvios terapijos klinika, Kaunas, Lietuva

<sup>2</sup>Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Radiologijos klinika, Kaunas, Lietuva

## SANTRAUKA

**Darbo tikslas:** nustatyti monobakteriemijų (MB) sukeliančių gramneigiamų lazdelių (GNL) sukėlėjus ir jų jautrumą antibiotikams Intensyvosios terapijos skyriuje.

**Tyrimo metodika:** atlikta retrospektyvinė LSMU Centrinės reanimacijos ir intensyvosios terapijos skyriaus (ITS) pacientų, su patvirtinta GNL MB, duomenų analizė.

**Rezultatai:** išanalizuoti 68 GNL sukeltos MB atvejai. GNL MB sukėlėjai – *E.coli* (n=24; 35.3%), *K.pneumoniae* (n=14; 20.6%), *Acinetobacter spp.* (n=8; 11.8%) nustatyta statistiškai patikimai dažniau (p=0.005) nei kiti sukėlėjai. *E.coli* MB šaltinis pilvo ertmėje rastas 9 (37.5%; p=0.004) atvejais, *Acinetobacter spp.* MB šaltinis kvėpavimo takuose aptiktas 4 (33.3%; p=0.011) atvejais. GNL jautrumas ertapenemui – 91.7% (p<0.001), amikacinui – 80.4% (p<0.001), meropenemui – 76.3% (p=0.002), imipenemui – 76.3% (p=0.002), gentamicinui – 64.2% (p=0.03), tuo tarpu jautrumas piperacilinui – 36.1% (p=0.04), cefotaksimui – 14.7% (p<0.001), ampicilinui – 9.6% (p<0.001). Dauginis atsparumas antibiotikams nustatytas 34 (50.0%; p=1) atvejais. Nustatytas stiprus ryšys (Cramer's V=0.58) tarp netinkamos empirinės antibiotikoterapijos ir dauginio atsparumo antibiotikams (n=22; 88.0%; OR 3.15; CI 1.9–5.2; p<0.001).

**Išvados:** *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* – dažniausi GNL MB sukėlėjai. Dažniausias *E.coli* MB šaltinis – pilvo ertmė, *Acinetobacter spp.* – kvėpavimo takai. GNL pasižymėjo dideliu jautrumu karbapenemams, amikacinui ir gentamicinui, mažu jautrumu ampicilinui, piperacilinui ir cefotaksimui, o pusė MB atvejų – GNL dauginiu atsparumu antibiotikams. Dauginis atsparumas antibiotikams didina netinkamos empirinės antibiotikoterapijos paskyrimo riziką.

**Raktiniai žodžiai:** gramneigiamų lazdelių bakteriemija, jautrumas antibiotikams, dauginis atsparumas antibiotikams.

## ĮVADAS

Bakteriemiija apibūdinama, kaip gyvybingų bakterijų buvimas kraujyje, kuris patvirtinamas esant augimui kraujo pasėlyje [1]. Ji susijusi su padidėjusiu sergamumu, mirštamumu ir, kai kurių autorių duomenimis, rikiuojasi tarp septynių dažniausių mirties priežasčių tiek Šiaurės Amerikoje, tiek Europoje [2]. Sepsis ir sepsinis šokas, išsivystęs dėl bakteriemioms pasižymi didesniu ir vis didėjančiu mirštamumu. Lietuvoje nuo sepsio 2014 m. mirė 340 žmonių, 2015 m. šis skaičius pakilo iki 445 atvejų [3]. Dėl gramneigiamų lazdelių didėjančio dauginio atsparumo antibiotikams šiuolaikinė medicina, nors užtikrina efektyvų palaikomąjį gydymą, susiduria su tinkamos antibiotikoterapijos pasirinkimo gydymui problema. Taigi, mirštamumas nuo bakteriemių išlieka didelis. Jis priklauso nuo antibiotikoterapijos tinkamumo, jos paskyrimo greičio ir intensyviosios terapijos skyriuose gali siekti iki 80% [4]. Savo ruožtu empirinės antibiotikoterapijos paskyrimas priklauso nuo įtariamo bakteriemių židinio lokalizacijos bei sukėlėjo jautrumo paskirtiems antibiotikams, jeigu yra žinoma epidemiologinė lokali padėtis. Todėl bakteriemių epidemiologijos ir sukėlėjų jautrumo antibiotikams žinojimas yra reikšminga parenkant tinkamą empirinę antibiotikoterapiją ir kuo greičiau ją skiriant, taip gerinant pacientų galimybes pasveikti. Šiame tyrime bus analizuojami GNL MB pirminiai šaltiniai, sukėlėjai ir jų jautrumas antibiotikams, Tyrimo tikslas – nustatyti GNL MB dažnį ir mikrobiologines ypatybes LSMU Centrinės reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje.

## TYRIMO METODIKA IR METODAI

Atlikta retrospektyvinė 2014-2015 m. LSMU KK Centrinės reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriaus pacientų, kuriems nustatyta bakteriemiija, ligos istorijų duomenų analizė. Tyrimo objektas – pacientai

šiuo laikotarpiu gydęsi LSMU KK Centrinės reanimacijos ITS, kuriems bakteriologiškai nustatytas gramneigiamos lazdelės augimas kraujo pasėlyje. Pacientai, kurių kraujo pasėlyje augo daugiau nei viena bakterija, į tyrimą neįtraukti.

Pacientai sugrupuoti pagal sukėlėją ir infekcijos šaltinį (kvėpavimo takai, šlapimo takai, kateteris, pilvo ertmė, oda ir minkštieji audiniai, kita, šaltinis nenustatytas). GNL jautrumas antibiotikams ir empirinio gydymo tinkamumas nustatytas pagal antibiotikogramą. Empirinis gydymas laikytas tinkamu, jei antibiotikas paskirtas per 24 val. nuo kraujo pasėlio paėmimo ir pagal antibiotikogramos duomenis buvo veiksmingas prieš sukėlėją *in vitro*. Dauginis atsparumas antibiotikams vertintas skirtingoms sukėlėjų grupėms pagal rekomendacijas [5].

Statistinė analizė atlikta naudojantis „IBM SPSS Statistics 23“ ir „Microsoft Excel 2013“ programinėmis įrangomis. Dvinario kintamojo pasiskirstymui nustatyti naudotas binominis testas. Kiekybinių analizuojamųjų kintamųjų statistiniams vidurkiams palyginti taikytas Stjudent'o (t) testas. Kategorinių požymių tarpusavio sąsajoms palyginti taikytas Pearson'o  $\chi^2$  testas, esant mažoms imtims – Fisher tikslusis testas. Ryšio stiprumo tarp kintamųjų nustatymui naudotas Cramer's V testas. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais kai  $p < 0.05$ .

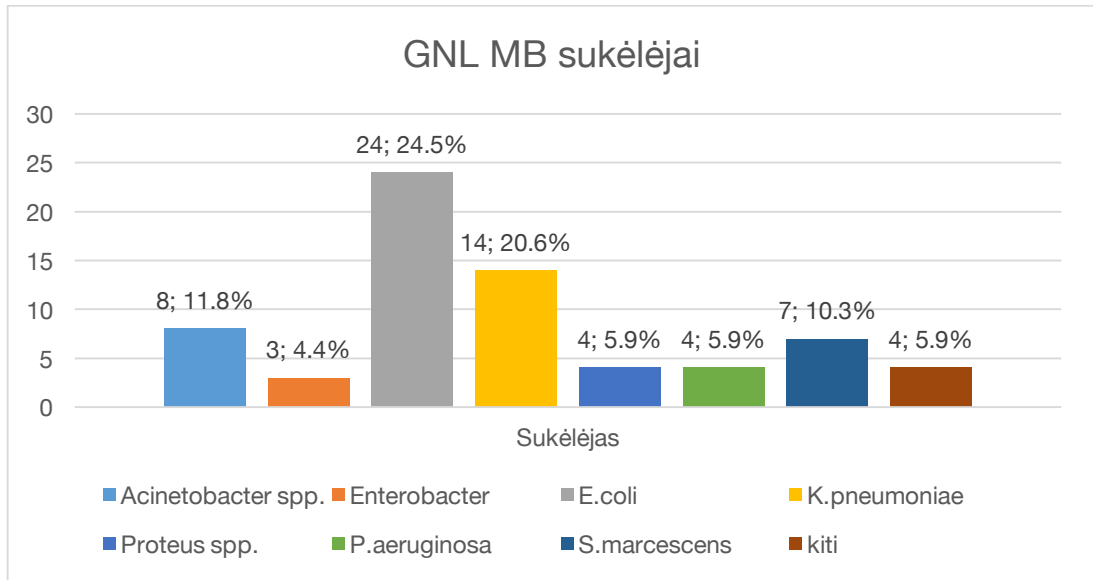
## REZULTATAI

Iš viso 2014–2015 m. LSMU KK CR ITS nustatyta 115 gramneigiamų lazdelių (GNL) sukeltos MB atvejų. Į tyrimą neįtraukta 16 polibakteriemių bei 31 ligos istorija, kurių iš archyvo nepavyko gauti. Galiausiai į tyrimą įtrauktos 68 pacientų, su GNL sukelta MB, ligos istorijos.

GNL MB nustatyta 41 (60.3%) vyrui ir 27 (39.7%) moterims. Vidutinis pacientų amžius

62.0±18.5m., amžiaus vidurkiai pagal lytį statistiškai reikšmingai nesiskyrė ( $p=0.08$ ).

**GNL MB sukėlėjai – *E.coli* (n=24; 35.3%), *K.pneumoniae* (n=14; 20.6%), *Acinetobacter spp.* (n=8; 11.8%) nustatyta statistiškai patikimai dažniau ( $p=0.005$ ) nei kiti sukėlėjai (Paveikslas Nr.1).**



**Paveikslas Nr.1. GNL MB sukėlėjai (n=68)**

Šlapimo takai (n=15; 22.1%), pilvo ertmė (n=13; 19.1%), kvėpavimo takai (n=11; 16.2%) patikimiau dažniau ( $p<0.001$ ) nustatyti GNL MB šaltiniai, o oda ir minkštieji audiniai ir kateteris nustatyti atitinkamai 8 (11.8%) ir 1 (1.5%) atvejuje. Šaltinis nenustatytas 20 (29.4%) atvejų. *E.coli* MB šaltinis pilvo ertmėje rastas 9 (37.5%;  $p=0.004$ ) atvejais, *Acinetobacter spp.* MB šaltinis kvėpavimo takuose aptiktas 4 (33.3%;  $p=0.011$ ) atvejais.

Empiriniam GNL MB gydymui pasirinkti šie antibiotikai ir jų deriniai ( $p>0.05$ ): cefuroksimas su metronidazoliu (n=16; 23.5%), piperacilinas su tazobaktamu (n=9; 13.2%), cefuroksimas (n=9; 13.2%), meropenemas (n=9; 13.2%) ir imipenemas (n=8; 11.8%), kita (n=17; 25.0%). Empiriniam gydymui kombinuota antibiotikoterapija pasirinkta 40 (58.8%), o monoterapija 28 (41.2%) atvejais ( $p=0.18$ ).

Pagal antibiotikogramos duomenis nustatytas sukėlėjų jautrumas antibiotikams ir empirinės antibiotikoterapijos tinkamumas. 43 pacientai (63.2%) gavo tinkamą empirinį gydymą ( $p=0.04$ ), 25 (36.8%) – netinkamą.

**GNL jautrumas ertapenemui – 91.7% ( $p<0.001$ ), amikacinui – 80.4% ( $p<0.001$ ), meropenemui – 76.3% ( $p=0.002$ ), imipenemui – 76.3% ( $p=0.002$ ), gentamicinui – 64.2% ( $p=0.03$ ), tuo tarpu jautrumas piperacilinui – 36.1% ( $p=0.04$ ), cefotaksimui – 14.7% ( $p<0.001$ ), ampicilinui – 9.6% ( $p<0.001$ ; Lentelė Nr.1).**

Antibiotikas	jautrumas	atsparumas	p reikšmė
ampicilinas (n=52)	5 (9.6%)	47 (90.4%)	<0.001
piperacilinas (n=61)	22 (36.1%)	39 (63.9%)	0.04

ampicilinas/sulbaktamas (n=56)	19 (33.9%)	37 (66.1%)	0.02
piperacilinas/tazobaktamas (n=43)	18 (41.9%)	25 (58.1%)	0.36
cefuroksimas (n=53)	23 (43.4%)	30 (56.6%)	0.41
ceftazidimas (n=27)	9 (33.3%)	18 (66.7%)	0.12
cefotaksimas (n=34)	5 (14.7%)	29 (85.3%)	<0.001
imipenemas (n=38)	29 (76.3%)	9 (23.7%)	0.002
ertapenemas (n=24)	22 (91.7%)	2 (8.3%)	<0.001
meropenemas (n=38)	29 (76.3%)	9 (23.7%)	0.002
amikacinas (n=51)	41 (80.4%)	10 (19.6%)	<0.001
gentamicinas (n=67)	43 (64.2%)	24 (35.8%)	0.03
ciprofloksacinas (n=59)	29 (49.2%)	30 (50.8%)	1
cefoperazonas/sulbaktamas (n=20)	11 (55.0%)	9 (45.0%)	0.82

**Lentelē  
Nr.1.**

#### **GNL jautrumas antibiotikams**

*E.coli* jautrumas karbapenemams ir amikacinui – 100% ( $p<0.001$ ), ceftazidimui – 60.0%, ampicilinui – 20.8%. *Acinetobacter spp.* jautrumas amikacinui ir ampicilino/sulbaktamo deriniui – 37.5%, gentamicinui – 25.0%, jautrumas piperacilinui ir jo deriniui su tazobaktamu, ceftazidimui, imipenemui, meropenemui bei ciprofloksacinui – 0% ( $p<0.001$ ). *K.pneumoniae* jautrumas imipenemui ir meropenemui – 100%, ertapenemui – 85.7%, amikacinui – 75% tuo tarpu jautrumas ampicilinui, piperacilino/tazobaktamo deriniui, ceftazidimui ir cefotaksimui – 0% ( $p<0.001$ ). *S.marcescens* jautrumas ertapenemui, imipenemui, meropenemui – 100%, amikacinui – 85.7%, tuo tarpu jautrumas ampicilinui ir jo deriniui su sulbaktamu, piperacilinui, visiem cefalosporinams bei cefoperazono/sulbaktamo deriniui – 0% ( $p<0.001$ ). *P.aeruginosa* jautrumas tirtiems antibiotikams – 100% ( $p<0.001$ ; **Lentelē Nr.2**).

<b>Antibiotikas</b>	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>S.marcescens</i>	<i>P.aeruginosa</i>
ampicilinas (n – 52)	20.8%	0%	0%	0%	–
piperacilinas (n – 61)	37.5%	25.0%	0%	0%	100%
ampicilinas/sulbaktamas (n – 56)	50.0%	21.4%	37.5%	0%	–
piperacilinas/tazobaktamas (n – 43)	83.3%	0%	0%	71.4%	100%
cefuroksimas (n – 53)	70.8%	21.4%	0%	0%	–
ceftazidimas (n – 27)	60.0%	0%	0%	0%	100%
cefotaksimas (n – 34)	36.4%	0%	0%	0%	–
imipenemas (n – 38)	100%	100%	0%	100%	–
ertapenemas (n – 24)	100%	85.7%	–	100%	–
meropenemas (n – 38)	100%	100%	0%	100%	–
amikacinas (n – 51)	100%	75.0%	37.5%	85.7%	100%
gentamicinas (n – 67)	95.8%	28.6%	25.0%	14.3%	100%
ciprofloksacinas (n – 59)	80.0%	8.3%	0%	42.9%	100%

cefoperazonas/sulbaktamas (n – 20)	100%	37.5%	50.0%	0%	100%
------------------------------------	------	-------	-------	----	------

## Lentelė Nr.2. Atskirų GNL jautrumas antibiotikams

Visoms *Acinetobacter spp.* (n=8; 100%; p<0.001), 11 iš 14 (78.6%; p<0.001) *K.pneumoniae*, 4 iš 7 (57.1%; p>0.05) *S. marcescens*, 2 iš 5 (40.0%; p>0.05) *Enterobacter spp.* ir 8 iš 24 (33.3%; p>0.05) *E.coli* aptiktas dauginis atsparumas antibiotikams. Nustatytas stiprus ryšys (Cramer's V=0.58) tarp netinkamos empirinės antibiotikoterapijos ir dauginio atsparumo antibiotikams (n=22; 88.0%; ŠS 3.15; CI 1.9–5.2; p<0.001).

## REZULTATŲ APTARIMAS

*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* – dažniausi GNL MB sukėlėjai šiame tyrime. Nustatėme, kad dažniausias *E.coli* MB šaltinis buvo pilvo ertmė. Tai galima paaiškinti tuo, kad *E.coli* yra pagrindinis aerobinis žarnų mikrofloros kolonizantas. *Acinetobacter spp.* vyrauja kvėpavimo takuose tikėtina dėl to, kad būdama atspari daugeliui antibiotikų ir dažnai jautri kolistinui bei juo gydoma, ir visgi menkai paveikiama dėl išskirtinai blogos pastarojo antibiotiko penetracijos į plaučių audinį, todėl pasireiškia bakteriemija. *A.baumannii* dažnai nustatoma apatiniuose kvėpavimo takuose kritiškai sergantiems ir ventiliuojamiems pacientams. Ventilacinės *A.baumannii* pneumonijos dažnis ITS didėja, ir dėl dauginio šio sukėlėjo atsparumo antibiotikams mirštamumas išlieka didelis [6].

Šlapimo takai, pilvo ertmė ir kvėpavimo takai – dažniausi nustatyti GNL MB šaltiniai ITS. Šiuos šaltinius nurodo ir kitos GNL MB tyrusios studijos [7-9]. Nors buvo aptiktas tik vienas kateterinio sepsio atvejis, negalime paneigti kateterizacijos reikšmingumo kraujo infekcijų vystymuisi. Ne visada imamas pasėlis nuo kateterio galo, todėl šio MB šaltinio dažnis iš tiesų gali būti žymiai didesnis. Kai kurios studijos CVK nurodo kaip vieną dažnesnių bakteriemijos šaltinių ITS [4, 7]. Beveik trečdaliui tiriamųjų MB šaltinis nenustatytas. Daug didesnės apimties Pietų Korėjoje atliktame

tyrime (n=2286) nustatytas panašus (31.4%) pirminės MB dažnis [8]. Dėl didelio sukėlėjų atsparumo antibiotikams sunkiau empiriškai parinkti tinkamą siauresnio spektro antibiotiką, todėl renkamosi platesnio spektro antibiotikai ar jų deriniai. Nors kombinuotos antibiotikoterapijos naudojimas padidina tikimybę, kad pacientas gautų tinkamą empirinį gydymą, atliktos analizės rodo, kad tai nesujė su mažesniu mirštamumu [10-11]. Empirinis MB gydymas turėtų būti koreguojamas, atsižvelgiant į sukėlėjo jautrumą antibiotikams, pagal kraujo pasėlio atsakymo duomenis. Šiame tyrime netinkamą empirinį gydymą gavo daugiau nei trečdalis pacientų. Dauguma GNL MB tyrimų rodo, kad netinkama empirinė antibiotikoterapija yra svarbus veiksnys didinantis mirštamumą [12-16].

Dauginis atsparumas antibiotikams rastas pusei GNL (n=34; 50.0%). Anksčiau atlikta LSMU KK ITS bakteriemijų analizė nustatė tokius dauginio atsparumo antibiotikams dažnius: *A.baumannii* – 95.7%, *Enterobacter spp.* – 55.0%, *K.pneumoniae* – 40.9%, *E.coli* – 23.1% [8]. Šiame tyrime gauti rezultatai: *A.baumannii* – 100%, *Enterobacter spp.* – 40.0%, *K.pneumoniae* 78.6%, *E.coli* – 33.3%.

Matome, kad *A.baumannii* atsparumas antibiotikams išlieka labai didelis, o *K.pneumoniae* atsparumas antibiotikams didėja. Visos *K.pneumoniae* padermės buvo atsparios ceftazidimui, kas būdinga, kai jos gamina, išplėstinio spektro betalaktamazės (ESBL). Buvo rastas stiprus ryšys tarp dauginio atsparumo antibiotikams ir netinkamo pradinio empirinio gydymo. Dauginis atsparumas antibiotikams tikimybę gauti netinkamą empirinį gydymą didino 3.15 karto. Šis ir kiti anksčiau atlikti tyrimai parodo progresuojančią gramneigiamų bakterijų atsparumo problemą, su kuria susiduria ITS gydytojai [4; 6-8; 13; 16].

### IŠVADOS

*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* – dažniausi GNL MB sukėlėjai. Dažniausias *E.coli* MB šaltinis – pilvo ertmė, *Acinetobacter spp.* – kvėpavimo takai. GNL pasižymėjo dideliu jautrumu karbapenemams, amikacinui ir gentmicinui, mažu jautrumu ampicilinui, piperacilinui ir cefotaksimui, o pusė MB atvejų – GNL dauginiu atsparumu antibiotikams. Dauginis atsparumas antibiotikams didina netinkamos empirinės antibiotikoterapijos paskyrimo riziką.

### LITERATŪROS ŠARAŠAS

- Dalager–Pedersen, M. Prognosis of adults admitted to medical departments with community–acquired bacteremia. PhD dissertation. Aarhus University 2014. Interneto nuoroda: <http://www.kea.au.dk/file/Ph.d.–afhandler/Michael%20DalagerPedersen.pdf> [žiūrėta 2017–01–14].
- Goto M, Al–Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2013; 19: 501 – 509.
- Higienos Instituto Sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys (išankstiniai duomenys). Vilnius, 2016. Interneto nuoroda: [http://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/Mirties\\_priežastys\\_2015.pdf](http://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/Mirties_priežastys_2015.pdf) [žiūrėta 2017–02–10].
- Karakoc C, Tekin R, Yeşilbağ Z, Cagatay A. Risk factors for mortality in patients with nosocomial Gram–negative rod bacteremia. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2013; 17: 951 – 957.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, et al. Multidrug–resistant, extensively drug–resistant and pandrug–resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical Microbiology and Infection 2012; 18: 268 – 281.
- Chaari A, Mnif B, Bahloul M, Mahjoubi F, Chtara K, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator–associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors. International Journal of Infectious Diseases 2013; 17: e1225 – e1228.
- Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram–negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. Int J Infect Dis 2006; 10: 320.
- Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Ko KS, et al. Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and sepsis shock in 2286 patients with gram–negative bacteremia. Journal of Infection 2011; 62:26–33.
- Adukauskiene D, Valanciene D. Analysis of Gram–negative rod bacteremia in the surgical and medical ICU. Critical Care 2015; 19: P92.
- Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, et al. Empiric Combination Antibiotic Therapy Is Associated with Improved Outcome against Sepsis Due to Gram–Negative Bacteria: a Retrospective Analysis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2010; 54: 1742 – 1748.

11. Paul M, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD003344. DOI: 10.1002/14651858.CD003344.pub2.
12. Garmendia JLG, Leyba CO, Montero JG, Jimenez FJ, Peredes CP, et al. Risk Factors for *Acinetobacter baumannii* Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A Cohort Study. *Clinical Infectious Disease* 2001; 33: 939 – 46.
13. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *International Journal of Infectious Diseases* 2015; 37: 129 – 134.
14. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med*. 2012; 38: 1930 – 1945.
15. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH, et al. 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.
16. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev. Anti Infect Ther* 2008, 6: 751 – 763.