

ชื่อวิทยานิพนธ์ ปัจจัยเสี่ยงและผลการรักษาโรคติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ
Escherichia coli หรือ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ Extended
Spectrum β -lactamase (ESBL)
ผู้เขียน นางสาวอรนิตย์ เมตตามตะกุล
สาขาวิชา เกษัตริกรรมคลินิก
ปีการศึกษา 2548

บทคัดย่อ

จากผลการศึกษาทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับ การตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *E. coli* จำนวน 115 ตัวอย่าง และเชื้อ *K. pneumoniae* จำนวน 125 ตัวอย่าง ซึ่งเป็นเชื้อที่ได้รับจากโรงพยาบาลศูนย์หนึ่งแห่งและรพ.สังกัดทบวงมหาวิทยาลัยหนึ่งแห่งในภาคใต้ของประเทศไทย ตั้งแต่เดือนตุลาคม ปี ค.ศ. 2003 ถึง เดือนกรกฎาคม ปี ค.ศ. 2004 ด้วยวิธี combination disc diffusion พบว่าเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* มีการสร้างเอนไซม์ ESBL ร้อยละ 11.30 และ 30.40 ตามลำดับ เชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ไวต่อยาในกลุ่ม carbapenems ร้อยละ 100 ไวต่อยา cefoperazone/sulbactam ยา amikacin เป็นลำดับสอง (ร้อยละ 90) ส่วนเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ไวต่อยาในกลุ่ม carbapenems ร้อยละ 100 เช่นกัน ไวต่อยา cefoxitin เป็นลำดับสอง (ร้อยละ 81) และไวต่อยา amikacin เป็นลำดับสาม (ร้อยละ 57) สำหรับเชื้อ *E. coli* มีค่า MIC₉₀ ต่อยาด้านจุลชีพแต่ละชนิดดังนี้ amikacin (64 mcg/ml), gentamicin (256mcg/ml), netilmicin (96 mcg/ml), cefoperazone/sulbactam (32 mcg/ml), ciprofloxacin (32 mcg/ml), colistin (8 mcg/ml), imipenem (0.25 mcg/ml) และ meropenem (0.19 mcg/ml) สำหรับเชื้อ *K. pneumoniae* มีค่า MIC₉₀ ต่อยาด้านจุลชีพแต่ละชนิดดังนี้ amikacin (57.6 mcg/ml), gentamicin (256 mcg/ml), netilmicin (230.4 mcg/ml), cefoperazone/sulbactam (89.6 mcg/ml), ciprofloxacin (32 mcg/ml), colistin (60.8 mcg/ml), imipenem (0.25 mcg/ml) และ meropenem (0.238 mcg/ml) การศึกษาข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL (กลุ่มศึกษา) และไม่สร้างเอนไซม์ ESBL (กลุ่มควบคุม) จำนวน 30 คู่ในผู้ป่วย 60 ราย มีรูปแบบการศึกษาเป็น a matched prospective study ซึ่งจับคู่ระหว่างกลุ่มศึกษากับกลุ่มควบคุมโดยอาศัยเกณฑ์ดังนี้คือ เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเดียวกัน อายุแตกต่างกันไม่เกิน 20 ปี มีเชื้อก่อโรคเป็นชนิดเดียวกัน และความรุนแรงของโรค ณ เวลาที่เริ่มมีการติดเชื้อในกระแสเลือดใกล้เคียงกัน (SAP II score แตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 20) ภายหลังจากการศึกษาพบว่า การได้รับยาด้านจุลชีพ

ชนิดอื่นมาก่อน เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [adjusted OR, 20.3; 95% CI, 1.3-311.9; $p = 0.031$] ผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า กลุ่มศึกษามีร้อยละการมีผลการรักษาดีขึ้นหลังให้การรักษาเป็นเวลา 3 วันต่ำกว่า (20 และ 57, $p = 0.01$) มีร้อยละการมีผลการรักษาดีขึ้นหลังสิ้นสุดการรักษาต่ำกว่า (57 และ 83, $p = 0.02$) มีร้อยละการล้มเหลวหลังสิ้นสุดการรักษาสูงกว่า (43 และ 17, $p = 0.02$) มีร้อยละการตายที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อดังกล่าวสูงกว่า (36 และ 7, $p = 0.01$) มีมูลค่ายาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาสูงกว่า (18,379 บาท และ 5,689 บาท, $p = 0.001$) กลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลหลังเกิดการติดเชื้อ ระยะเวลาการรักษาตัวในหอผู้ป่วยหนักหลังเกิดการติดเชื้อ และ ระยะเวลา นับจากวันที่ผู้ป่วยเริ่มมีไข้ขึ้นเนื่องมาจากภาวะติดเชื้อกระทั่งไข้ลดลงเป็นปกติ ไม่ว่าจะ มีหรือไม่มีภาวะติดเชื้ออื่นร่วมด้วย ในขณะที่ตาม การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL พบว่าไม่จะทำให้การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดใด แต่ผลการรักษาหลังสิ้นสุดการรักษาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสรุป หากพิจารณาผลการศึกษานี้ทางห้องปฏิบัติการ ประกอบกับ ผลการศึกษานี้ทางคลินิกพบว่า ยาในกลุ่ม carbapenems ยังเป็นยาทางเลือกหลัก (agent of choice) ของการรักษาโรคติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในกระแสเลือด แต่หากรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพรายงานว่า เชื้อแบคทีเรียดังกล่าวไวต่อ cefoperazone/sulbactam หรือไวต่อยา amikacin ก็สามารเลือกใช้ยาดังกล่าวนี้ในการรักษาได้ แต่ที่สำคัญคือต้องติดตามประเมินผลการรักษาในช่วงแรกอย่างใกล้ชิด และหากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาควรเปลี่ยนเป็นยาในกลุ่ม carbapenems ทันที

Thesis Title Risk Factors and Clinical Outcomes of Extended Spectrum β -lactamase (ESBL) Producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection

Author Miss Oranit Mettamatakul

Major Program Clinical Pharmacy

Academic Year 2005

ABSTRACT

One hundred and fifteen isolates of *E. coli* and one hundred and twenty five isolates of *K. pneumoniae* were collected from one regional hospital and a university hospital during October 2003-September 2004. All isolates were collected from the patients with bacteremia. Isolates were confirmed for extended-spectrum β -lactamase production by combination disc diffusion test. Rate of detection of ESBL-producing *E. coli* and ESBL-producing *K. pneumoniae* were 11.30% (13 of 115) and 30.4% (38 of 125), respectively. The rank order of ESBL-producing *E. coli* in vitro susceptibilities were [imipenem = meropenem = piperacillin/tazobactam, 100%] > [amikacin = cefoperazone/sulbactam, 88.89%] > [gentamicin = ciprofloxacin, 44.44 %] > [ceftazidime = co-trimoxazole, 33.33%] > [cefotaxime = ceftriaxone = cefuroxime , 33.33%] > [ampicillin = cefoxitin = cephalaxin, 0%]. In addition, the rank order of ESBL-producing *K. pneumoniae* in vitro susceptibility was [imipenem = meropenem, 100%] > [cefoxitin, 80.95%] > [amikacin, 57.14%] > [cefoperazone/sulbactam, 50%] > [gentamicin, 33.33%] > [cefotaxime = ceftriaxone = co-trimoxazole, 9.52%] > [ampicillin = ceftazidime = cefuroxime = cephalaxin,0%]. The MIC₉₀ of ESBL-producing *E. coli* on eight antibiotics were amikacin (64 mcg/ml), gentamicin (256 mcg/ml), netilmicin (96 mcg/ml), cefoperazon/sulbactam (32 mcg/ml), ciprofloxacin (32 mcg/ml), colistin (8 mcg/ml), imipenem (0.25 mcg/ml) and meropenem (0.19 mcg/ml). The MIC₉₀ of ESBL-producing *K. pneumoniae* these antibiotics were amikacin (57.6 mcg/ml), gentamicin (256 mcg/ml), netilmicin (230.4 mcg/ml), cefoperazon/sulbactam (89.6 mcg/ml), ciprofloxacin (32 mcg/ml), colistin (60.8 mcg/ml), imipenem (0.25 mcg/ml) and meropenem (0.238 mcg/ml). Clinical data of 30 patients with ESBL producing *E. coli* or *K. pneumoniae* bloodstream infection (study group) were compared to those with non-

producing *E. coli* or *K. pneumoniae* bacteremia (control group) by a matched prospective study. The matching factors were to the admission to the same hospital, not more than twenty year old, difference in age the pathogen was same species and each group had similar severity SAP II score at base time was not more than 20% difference. The risk factors for bacteremia caused by ESBL-producing strains of *E. coli* or *K. pneumoniae* determined by logistic regression model for multivariate analysis. Only exposure to antimicrobial agents was a risk factor for ESBL-producing strains [adjusted OR, 20.34; 95% CI, 1.33-311.89; $p = 0.031$]. The overall mortality rate for the cohort group was significantly higher than that for the control group: 11 of 30 (36%) versus 2 of 30 (7%), respectively ($p = 0.01$). Additionally, Infection with ESBL-producing *E. coli* or *K. pneumoniae* was significantly associated with a greater median antibiotic costs than was non-ESBL-producing *E. coli* or *K. pneumoniae* infections (18,378.99 bath per one person versus 5,689.71 bath per one person, respectively, $p = 0.001$). In conclusion, The ESBL production of the infecting organisms has a significant impact on the clinical course and the survival of patients with bacteremia caused by *E. coli* or *K. pneumoniae*.