

INFECTII CU ENTEROBACTERIACEAE PRODUCATOARE DE ESBL – PREVALENȚA ȘI ASPECTE TERAPEUTICE

Asist. univ. dr. *Dima Lorena*¹, Conf. dr. *Idomir Mihaela*^{1,2},
Dr. *Indrea Ana*², dr. *Manafu Elenis*³

¹Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov

²Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

³Ministerul Transporturilor, București

Abstract:

The aim of our study has consisted in the evaluation of the prevalence and sensitivity to antibiotics of the ESBL strains from different Enterobacteriaceae genre. The study group has included 630 bacterial strains producing ESBL, isolated from the samples of the patients hospitalized in the Clinical County Emergency Hospital of Brașov, between 2008 and 2009.

The detection of multiresistent Enterobacteriaceae strains producing ESBL was based on the synergy test, done with Oxoid biodiscs (ceftazidime - 30 µg and amoxicillin - clavulanic acid - 30 µg), confirmed with the VITEK 2 COMPACT automatized system. The testing of sensitivity to antibiotics of the Enterobacteriaceae strains producing ESBL was done by the difusimetric Kirby-Bauer method and VITEK 2 COMPACT system.

The highest percentage of the ESBL strains was registered in *Escherichia coli* (46.2%), followed by *Klebsiella sp.* (23.2%) and *Enterobacter sp.* (20.3%). With lower frequencies have been isolated ESBL strains of *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella*. In vitro, the sensitivity to carbapenems was high, while for aminoglycosides and fluorochinolones there were obtained higher levels of resistance.

Key-words: antibiotic, antimicrobial resistance, carbapenems, ESBL strains.

Introducere

Apariția tulpinilor de Enterobacteriaceae producătoare de ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamase = Beta Lactamaze cu Spectru Larg) constituie în prezent o amenințare puternică, din punct de vedere al eficacității utilizării antibioticelor în terapia infecțiilor pe care le produc. Rezistența la antibioticele uzuale a germinilor implicați etiologic în infecții nosocomiale dar și comunitare este recunoscută ca o serioasă problemă de sănătate publică, nefiind doar un fenomen observat în laborator ci o cauză demonstrată a evoluției clinice nefavorabile a pacienților. [7]

ESBL sunt beta-lactamaze caracterizate prin capacitatea de a hidroliza gruparea oximino a inelului beta-lactamic inactivând astfel penicilinele, oximino-cefalosporinele (ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, etc.) și monobactamii. În clasificarea moleculară a beta-lactamazelor, ESBL sunt încadrate în clasa Ambler A iar în clasificarea funcțională, în grupul Bush-Jacoby-Medeiros 2be [1]. Majoritatea ESBL au apărut prin mutații punctiforme ale beta-lactamazelor cu spectru îngust TEM și SHV dar, după anul 1995, au apărut variantele CTX-M, mai ales la

pacienți spitalizați, ale căror prevalențe cresc rapid. [6, 14] Spre deosebire de enzimele derivate din TEM și SHV, depistate cu precădere în mediul intraspitalicesc, ESBL de tip CTX-M s-au răspândit masiv în mediul comunitar, în special în cazul speciei *Escherichia coli* putând fi chiar „importate” din comunități în structurile spitalicești. [19] Încă de la începutul anilor '80, au fost descoperite în Germania tulpini ESBL și la speciile *Klebsiella pneumoniae* și *Serratia marcescens* implicate în infecții nosocomiale, numărul de tipuri (VEB, GES, IBC, PER, TLA, SFO, BEL), precum și frecvența raportării fiind în creștere [9,17].

Activitatea hidrolitică a ESBL asupra diferitelor substraturi - peniciline, cefalosporine sau monobactami - poate fi semnificativ diferită de la un tip de enzimă la alta. Spre exemplu, în mod caracteristic, ESBL de tip TEM și SHV au acțiune hidrolitică mai intensă asupra ceftazidimei decât asupra cefotaximei, spre deosebire de enzimele de tip CTX-M, la care acțiunea este mai mare asupra cefotaximei. Astfel de diferențe pot face ca bacteriile producătoare de ESBL să apară in vitro ca sensibile la unii dintre agenții antibiotici mai sus menționați. Reco-

mandările CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) sunt însă ca tulpinile de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* și *Proteus mirabilis* producătoare de ESBL să fie raportate ca fiind rezistente la peniciline, cefalosporine și monobactami, indiferent de datele de susceptibilitate in vitro. [4] Această recomandare duce la limitări semnificative ale posibilităților de tratament, clasele de agenți terapeutici teoretic rămase disponibile în tratamentul infecțiilor produse de ESBL fiind combinațiile beta-lactam/inhibitor de beta-lactamaze, aminoglicozidele, sulfonamidele, chinolonele și carbapenemele. Alegerea schemei terapeutice este îngreunată și de co-expresia, frecventă la bacteriile ESBL, a rezistenței la alte clase de antimicrobiene precum fluorochinolonele, aminoglicozidele, tetraciclinele (exclusiv glicilciclilinele) sau trimetoprim -sulfametoxazolul, împreună cu rezistența la agenți hidrolizați de ESBL. [4] Fenomenul de co-rezistență, fie prin alterarea porinelor, fie prin expresia concomitentă de beta-lactamaze AmpC, este responsabil și de ineficacitatea în infecții cu Enterobacteriaceae producătoare de ESBL a cefamicinelor (cefexitina, cefotetan, cefmetazolul) deși acestea nu sunt incluse în spectrul lor de acțiune. Cu toate că unele studii au sugerat o potențială valoare terapeutică a cefamicinelor, în particular a flomoxefului, aceste date nu au fost ulterior confirmate. Mai mult decât atât, s-a arătat ulterior că expunerea la flomoxef poate induce rezistența la cefamicine și co-rezistența la carbapeneme. [12, 13]

Intensitatea efectului inhibitorilor de beta-lactamaze de a inhiba acțiunea de hidroliză a enzimelor ESBL asupra antibioticelor beta-lactamice este variabilă, atât în funcție de tipul de inhibitor cât și de tipul de ESBL. Astfel, tazobactamul este mai potent decât acidul clavulanic în inhibarea anumitor ESBL de tip CTX-M, în timp ce ambii agenți par să fie mai potenți decât sulbactamul în inhibarea ESBL de tip TEM și SHV. [4] Datele clinice referitoare la eficacitatea combinațiilor betalactam/inhibitor de beta-lactamaze în infecțiile cu bacterii ESBL sunt limitate. Deși câteva studii cu loturi mai reduse au raportat evoluții clinice favorabile la pacienți tratați cu piperacilină/tazobactam, rezultatele nu au fost reproduse în mod constant și, în plus, rezistența în creștere la piperacilină/

tazobactam a Enterobacteriaceae-lor producătoare de ESBL îi limitează potențialul terapeutic. [16]

Proporția de bacterii producătoare de ESBL rezistente la fluorochinolone este în creștere, fenomen semnalat inițial la *K. pneumoniae* și ulterior la *E. coli*, procentul de tulpini rezistente fiind variabil, între 45 și 95%. Această creștere a apărut în paralel cu detectarea unor mecanisme de rezistență mediate plasmidic (proteine qnr), acetilaze ce inactivează fluorochinolonele (aac) sau sisteme care expulzează antibioticul din bacterie (qepA). [3] Rezistența la fluorochinolone poate fi pusă în legătură cu răspunsul terapeutic suboptimal la utilizarea acestora ca tratament empiric la pacienți cu infecții cu microorganisme producătoare de ESBL. Sensibilitatea în scădere la fluorochinolone și, în plus, posibila expunere bactericidă suboptimală obținută prin regimurile de dozare obișnuite sunt factori care impun reevaluarea utilizării acestor agenți în tratamentul empiric al infecțiilor cu bacterii ESBL. [18] Există în prezent semne de întrebare referitoare la eficiența fluorochinolonei în terapia infecțiilor severe cu bacterii ESBL sensibile in vitro comparativ cu carbapenemele, rezultatele studiilor fiind deocamdată insuficiente. [20]

Carbapenemele sunt considerate tratamentul de primă alegere în infecții grave cu bacterii ESBL. Datele clinice care să permită compararea eficacității diferiților compuși (imipenem/cilastatină, meropenem, ertapenem și, mai nou, doripenem) sunt încă limitate. Ertapenemul pare să aibă o susceptibilitate mai mare față de mecanismele de rezistență dezvoltate de tulpinile de *Klebsiella pneumoniae* comparativ cu imipenemul și cu meropenemul. [8] Deși rezistența la carbapeneme a tulpinilor de Enterobacteriaceae producătoare de ESBL este încă un fenomen rar întâlnit în Europa, astfel de cazuri au fost deja raportate. [17] Rezistența la ertapenem a bacteriilor producătoare de ESBL a fost asociată cu un mecanism dual, pierderea proteinelor membranare exterioare și prezența acestor enzime. În plus, s-a observat că, in vivo, imipenemul poate induce rezistența la ertapenem la *Escherichia coli* CTX-M-2. [11] Asemenea tulpini, chiar și atunci când nu sunt rezistente la imipenem și meropenem, ar putea să nu fie mai fie pe deplin sensibile la nici unul dintre aceste antibiotice. Utilizarea imipenemului

și meropenemului în infecții cu specii producătoare de ESBL cu sensibilitate redusă la ertapenem devine astfel o abordare problematică. [2]

Tigecilina, prima din clasa de antibiotice glicilciline, este unul dintre puținele antibiotice introduse în ultimii ani, cu acțiune asupra *E. coli* și *K. pneumoniae* producătoare de ESBL. În timp ce datele clinice referitoare la eficacitatea tigecilinei în infecții produse de microorganisme producătoare de ESBL sunt limitate, particularitățile farmacocinetice ale acesteia indică limitări ale utilizării în infecțiile urinare (10-15% din medicament ajunge sub formă activă în urină) sau sanguine (concentrații serice posibil inadecvate datorită distribuției largi la nivel tisular). [10]

În condițiile amenințării permanente a apariției speciilor microbiene multirezistente la antibiotice, o soluție temporară este reevaluarea unor agenți antimicrobieni relativ abandonați în ultimii ani, care au rămas activi asupra speciilor multirezistente la alte antibiotice, precum fosfomicina, polimixinele sau nitrofurantoinul. Fosfomicina, introdusă cu patru decenii în urmă, are un mecanism de acțiune unic ce implică inhibarea UDP-N-acetilglucozamin enol-piruvil transferazei, o enzimă catalizatoare a primului pas al sintezei peretelui celular bacterian. Datorită acestui mecanism de acțiune particular și structurii sale chimice, fosfomicina pare să nu fie supusă efectului diferitelor mecanisme de multirezistență la antibiotice. [5] Deși a fost semnalată co-transmisia rezistenței la fosfomicină și la alte antibiotice, faptul că rezistența la fosfomicină nu este mediată plasmidic, ci mai degrabă codată cromozomial, are ca urmare un nivel scăzut de rezistență încrucișată a enterobacteriilor ESBL la fosfomicină. [15] Există date clinice preliminare conform cărora fosfomicina constituie o opțiune terapeutică validă în terapia infecțiilor urinare inferioare comunitare produse de *E. coli* producătoare de ESBL. Stabilirea valorii fosfomicinei pentru administrare intravenoasă, disponibilă în câteva țări europene și în Japonia, pentru tratamentul infecțiilor sistemice, impune studii ulterioare. [5] Polimixinele, precum colistinul sau polimixina B, păstrează de asemenea activitate antimicrobiană împotriva microorganismelor producătoare de ESBL. Datele clinice referitoare la utilizarea lor în astfel de infecții

sunt însă limitate. Nitrofurantoinul, deși poate fi activ în terapia infecțiilor urinare necomplicate produse de germeni patogeni ESBL, utilizarea sa este limitată datorită apariției fenomenului de rezistență. [4]

Material și metodă

Scopul studiului a constat în evaluarea prevalenței și sensibilității la unele antibiotice a tulpinilor ESBL din diverse genuri de Enterobacteriaceae.

Lotul de studiu a inclus 630 tulpini bacteriene producătoare de ESBL izolate din prelevatele provenind de la pacienți internați în Spitalul Clinic Județean de Urgență din Brașov în perioada 2008-2009.

Identificarea bacteriilor izolate s-a bazat pe utilizarea testelor biochimice clasice (TSI, SIM, Urea Agar Base, mediul Simmons cu citrat), a galeriilor API (Biomerieux, Franța) și a sistemului automatizat VITEK 2 COMPACT. Detecția tulpinilor de Enterobacteriaceae producătoare de ESBL s-a bazat pe testul de sinergie, efectuat cu microcomprimate Oxoid (ceftazidime - 30 μg și amoxicilină - acid clavulanic 30 μg), confirmată cu sistemul automatizat VITEK 2 COMPACT. Testarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor de Enterobacteriaceae producătoare de ESBL a fost realizată prin metoda difuzimetrică și VITEK 2 COMPACT. Interpretarea rezultatelor a fost efectuată în conformitate cu CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

Rezultate și discuții

Studiul realizat a fost retrospectiv și s-a bazat pe date din registrele laboratorului unității sanitare menționate. Am analizat inițial evoluția, de la un an de studiu la altul, a numărului de germeni din familia Enterobacteriaceae izolați precum și a numărului de tulpini producătoare de ESBL, așa cum rezultă din tabelul 1.

Tulpini bacteriene	2008	2009
Nr. tulpini de Enterobacteriaceae izolate	2734	2917
Nr. tulpini ESBL	220	442

Tabelul 1.

Am analizat în dinamică ponderea tulpinilor ESBL în cei 2 ani în care s-a desfășurat studiul, așa cum rezultă din figura 1.

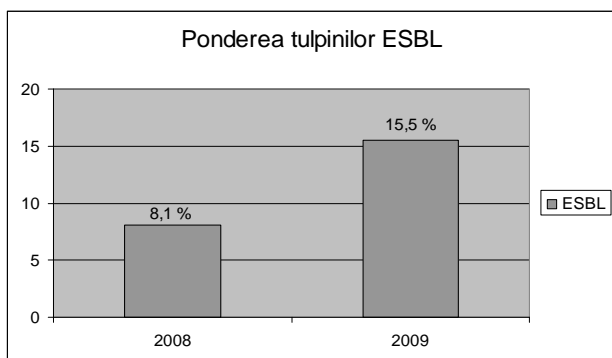


Figura 1

Se poate constata o creștere relativ ușoară a numărului de tulpini de Enterobacteriaceae izolate în anul 2009 față de 2008, în schimb este semnificativă cea a ponderii tulpinilor ESBL.

Am analizat în continuare care au fost genurile bacteriene pentru care au fost identificate tulpini ESBL în perioada studiată, așa cum rezultă din figura 2.

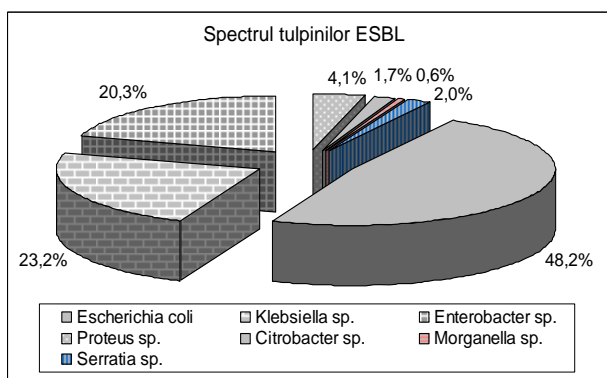


Figura 2

Am analizat și variația spectrului tulpinilor ESBL de la un an de studiu la altul. Am evaluat spectrul tulpinilor ESBL depistate în 2008 și respectiv 2009, așa cum rezultă din tabelul 2.

Genuri/specii bacteriene	Ponderea tulpinilor ESBL în 2008	Ponderea tulpinilor ESBL în 2009
Escherichia coli	47.3%	48.6%
Klebsiella sp.	20.7%	24.4%
Enterobacter sp.	25.4%	17.7%
Proteus sp.	3.5%	4.4%
Serratia sp.	1%	2.7%
Citrobacter sp.	0.5%	0.5%
Morganella sp.	1.6%	0.7%

Tabelul 2.

Ca urmare a studiului efectuat, am analizat și comportamentul față de antibioticele care ar putea constitui soluții terapeutice pentru infecțiile cu tulpini ESBL de Enterobacteriaceae.

Figura 5 ilustrează comportamentul tulpinilor ESBL care au fost testate la carbapeneme.

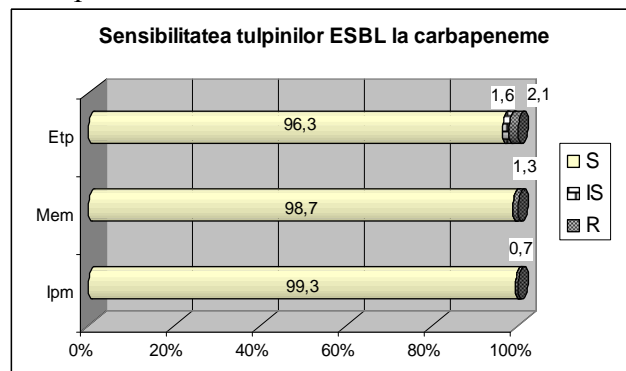


Figura 5

În tabelul 3 sunt consemnate ponderea tulpinilor ESBL sensibile, intermediar sensibile și rezistente la carbapenemele analizate.

Genul/specia	Imipenem (Ipm)			Meropenem (Mem)			Ertapenem (Etp)		
	S %	I S	R %	S %	I S	R %	IS %	R %	
Escherichia coli	95	-	0.5	99.2	-	0.8	98.86	-	1.14
Enterobacter sp.	100	-	-	100	-	-	100	-	-
Klebsiella sp.	100	-	-	98.73	-	1.27	95	2.5	2.5

Tabelul 3.

În cazul tulpinilor ESBL din celelalte genuri izolate, numărul a fost foarte redus, prin urmare nu se poate face o analiză semnificativă. Au fost depistate și în aceste situații tulpini rezistente sau intermediar sensibile la carbapenemele testate (Proteus sp. rezistente: imipenem -1, meropenem -1, ertapenem -1; Proteus sp. intermediar sensibile: ertapenem -1; Morganella species rezistente: imipenem -1, meropenem -1, ertapenem -1).

Figura 6 ilustrează comportamentul tulpinilor ESBL ce au fost testate la aminoglicozide.

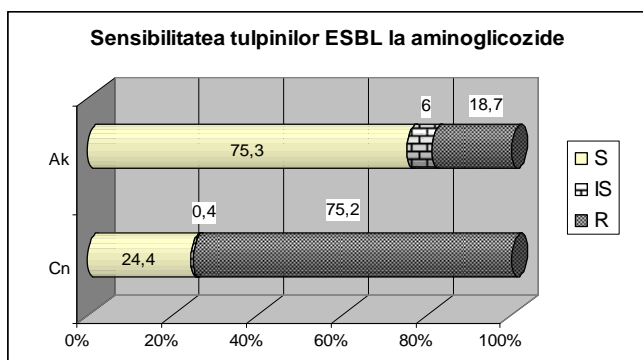


Figura 6

În tabelul 4 sunt consemnate ponderea tulpinilor ESBL sensibile, intermediar sensibile și rezistente la aminoglicozidele analizate.

Genul/specia	Gentamicină (Cn)			Amikacină (Ak)		
	S %	IS %	R %	S %	IS %	R %
Escherichia coli	24.8	-	75.2	85.1	5	9.9
Enterobacter sp.	34.6	1.2	64.2	68.4	9.8	21.8
Klebsiella sp.	94	-	6	67.1	8.6	24.3

Tabelul 4

În cazul tulpinilor ESBL din celelalte genuri izolate, numărul a fost foarte redus, prin urmare nu se poate face o analiză semnificativă. Au fost depistate și în aceste situații tulpini rezistente sau intermediar sensibile la aminoglicozidele testate (Proteus species rezistente: gentamicină - 12, amikacină - 6; Proteus species intermediar sensibile: amikacină -1; Serratia species rezistente: gentamicină - 2, amikacină - 4; Citrobacter species rezistente: gentamicină - 2, amikacină - 5; Morganella sp. rezistente: gentamicină - 2).

Figura 7 ilustrează comportamentul tulpinilor ESBL testate la fluorochinolone (acidul nalidixic și norfloxacinul au fost testate în cazul infecțiilor urinare).

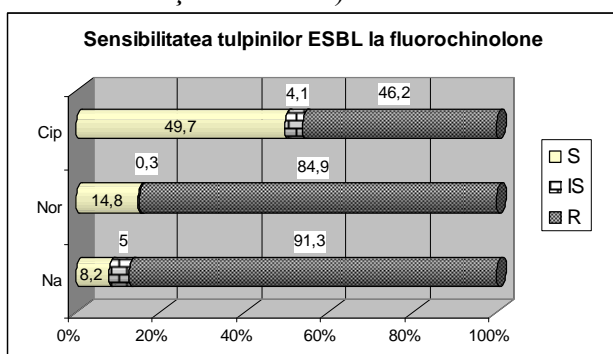


Figura 7

În tabelul 5 sunt consemnate ponderea tulpinilor ESBL sensibile, intermediar sensibile și rezistente la fluorochinolonele analizate.

Genul/specia	Ciprofloxacina (Cip)			Norfloxacin (Nor)			Acid nalidixic (Na)		
	S %	IS %	R %	S %	IS %	R %	S %	IS %	R %
Escherichia coli	30.2	-	69.8	14.8	0.6	84.6	8	-	92
Enterobacter sp.	52.9	5.9	41.2	20.3	-	79.7	12.5	-	87.5
Klebsiella sp.	59.9	5.5	34.6	6.2	-	93.8	4	%	96

În cazul tulpinilor ESBL din celelalte genuri izolate, numărul a fost foarte redus, prin urmare nu se poate face o analiză semnificativă. Au fost depistate și în aceste situații tulpini rezistente sau intermediar sensibile la fluorochinolonele testate (Proteus species rezistente: acid nalidixic - 5, norfloxacin - 9, ciprofloxacina - 8; Proteus sp. intermediar sensibile: ciprofloxacina - 1; Serratia sp. rezistente: acid nalidixic - 9, norfloxacin - 7; Citrobacter species rezistente: acid nalidixic - 5, norfloxacin - 5; Morganella sp. rezistente: acid nalidixic - 1, norfloxacin -1, ciprofloxacina -1; Morganella sp. intermediar sensibile: ciprofloxacina - 1).

Concluzii

- Se poate constata o creștere semnificativă a numărului de tulpini de Enterobacteriaceae producătoare de ESBL de la un an de studiu la altul datorată probabil atât selectării ca urmare a prescripției de antibiotice cât și îmbunătățirii metodelor de detecție in vitro.
- Se poate constata că ponderea cea mai ridicată din totalul tulpinilor ESBL depistate a fost înregistrată în cazul speciei Escherichia coli (46.2%), urmată de Klebsiella sp. (23.2%) și Enterobacter sp. (20.3%). Cu frecvențe mai scăzute, au fost evidențiate astfel de tulpini și la speciile din genurile Proteus, Serratia, Citrobacter, Morganella.
- Nu am observat variații semnificative ale spectrului ESBL de la un an de studiu la altul.
- Sensibilitatea la carbapeneme a fost ridicată, acestea păstrându-și valoarea ca antibiotice de rezervă în terapia acestor infecții. Nivelul de rezistență la aminoglicozidele testate, cu prevedere la gentamicină, a fost relativ ridicat. Rezistența la

fluorochinolone a fost ridicată in vitro, utilizarea acestora fără antibiogramă putându-se însoți de eșecul terapeutic.

- Deși Enterobacteriaceaele ESBL pozitive rezistente la carbapeneme, actuala terapie de elecție, sunt în prezent rare, diseminarea acestora sau transferul de plasmide care mediază multirezistența trebuie să reprezinte o preocupare majoră, întrucât opțiunile terapeutice sunt reduse și pot duce la evoluții fatale. Este nevoie de o supraveghere permanentă a fenomenului de rezistență și de analiza moleculară a patogenilor. Creșterea prevalenței acestor infecții constituie o problemă complexă, multifactorială, de o mare semnificație pentru sănătatea publică, ce necesită o analiză complexă și implementarea unor măsuri specifice, la diferite niveluri.

Bibliografie

- Bush K., Jacoby G.A., Medeiros A.A. - A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure, *Antimicrobial Agents Chemo-therapy*, vol. 39, 1995, pg. 1211-1233.
- Chen P-L., Yan J-J., et al - Salvage therapy with tigecycline for recurrent infection caused by ertapenem - resistant ESBL - producing *Klebsiella pneumoniae*, *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*, 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Coque T.M., Baquero F., Canton R. - Increasing prevalence of ESBL - producing Enterobacteriaceae in Europe, *Euro Surveill*, vol. 13, issue 47, 2008, pg. 1-11.
- Falagas M.E., Karageorgopoulos D.E. - Extended-spectrum b-lactamase-producing organisms, *Journal of Hospital Infection*, vol. 73, 2009, pg. 345-354.
- Falagas M.E., Kastoris A.C., et al - Fosfomicin for the treatment of multidrug resistant, including ESBL producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review, *Lancet Infectious Diseases*, vol.10, 2010, 43-50.
- Jones C.H., Tuckman M., et al - Characterization and sequence analysis of extended spectrum b-lactamase encoding genes from *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* isolates collected during tigecycline phase 3 clinical trials, *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, vol. 53, 2009, pg. 465-475.
- Kang C.I., Kim S.H., et al - Bloodstream infections due to extended-spectrum β lactamase - producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy, *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, vol. 48, 2004, pg. 4574- 4581.
- Kiffer C.R.V., Kuti J.L. et al - Pharmacodynamic profiling of imipenem, meropenem and ertapenem against clinical isolates of extended-spectrum β - lactamase - producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. from Brazil, *International Journal of Antimicrobial Agents* 28, 2006, pg. 340-344.
- Knothe A., Shah P., et al - Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime and in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*, *Infection*, vol. 11, 1983, pg. 315-7.
- Koomanachai P., Bulik C.C., et al - Pharmacodynamic Modeling of Intravenous Antibiotics Against Gram-Negative Bacteria Collected in the United States, *Clinical Therapeutics*, vol. 32, issue 4, 2010, 766-779.
- Lartigue M.F., Poirel L., et al - Ertapenem resistance of *E. coli*. *Emergence Infectious Diseases*, vol. 13, 2007, pg. 315-317.
- Lee C.H., Chu C., et al - Collateral damage of flomoxef therapy: in vivo development of porin deficiency and acquisition of blaDHA-1 leading to ertapenem resistance in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-3 and SHV-5 beta-lactamases, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 60, 2007, pg. 410-413.
- Lee C.H., Su L.H., et al. - Treatment of ESBL - producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia with carbapenems or flomoxef: a retrospective study and laboratory analysis of the isolates, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 58, 2006, pg. 1074-1077.

14. Livermore D.M., Canton R., et al - CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 59, 2007, pg. 165-174.
15. Paterson D.L., Bonomo R.A. - Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update, *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 18, 2005, pg. 657-686.
16. Peterson L.R. - Antibiotic policy and prescribing strategies for therapy of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: the role of piperacillin-tazobactam. *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 14 (Suppl. 1), 2008, pg. 181-184.
17. Pfeifer Y., Cullik A., Witte W. - Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens, *International Journal of Medical Microbiology*, vol 300, issue 6, 2010, pg. 371-379.
18. Pitout J.D., Laupland K.B. – Extended - spectrum beta - lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public health concern. *Lancet Infectious Diseases*, vol. 8, 2008, pg. 159-166.
19. Ruppé E. - Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi: l'avènement des CTX-M, *Antibiotiques*, vol 12, issue 1, 2010, pg. 3-16.
20. Treccarichi E.M., Tumbarello M., et al - Incidence and clinical impact of extended spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies, *Journal of Infection*, vol.58, 2009, pg. 299-307.