

Alfred Samet¹, Marek Bronk¹, Anna Śledzińska¹, Marek Labon², Bartosz Rybak¹

BAKTERIEMIE SZPITALNE

¹Laboratorium Mikrobiologii Klinicznej Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1
Akademickie Centrum Kliniczne Akademia Medyczna w Gdańsku

²Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1
Akademickie Centrum Kliniczne Akademia Medyczna w Gdańsku

Kierownik: Alfred Samet

Bakteriemie szpitalne można podzielić na wiele rodzajów np. przejściową, ciągłą, przełomową, naprzemienną, mieszaną. Rozwój technik diagnostyki mikrobiologicznej oraz technik biologii molekularnej zmusza do stałej weryfikacji definicji i podziałów terminu bakteriemii szpitalnej.

Słowa kluczowe: zakażenia szpitalne, bakteriemie, posocznice

Key words: nosocomial infections, bacteremia, sepsis

Od wielu lat lekarze jak i mikrobiolodzy uważają posiewy krwi za najważniejsze badanie wykorzystywane w diagnostyce pacjentów w stanie zagrożenia życia. Jednak nowe techniki diagnostyki laboratoryjnej stosowane w mikrobiologii (automatyczne systemy posiewów krwi), skłaniają nas do weryfikacji i zmiany definicji bakteriemii. Bakteriemie wg *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference* definiujemy jako stan, w którym we krwi są obecne zdolne do życia bakterie (w przypadku grzybów – fungemia, wirusów – wiremia) (1). Bakteriemie mogą wystąpić zarówno w zakażeniach szpitalnych jak i pozaszpitalnych. Ryzyko wystąpienia bakteriemii jest większe także w przypadkach zakażeń tkanek miękkich u chorych z cukrzycą, defektami immunologicznymi oraz u pacjentów leczonych sterydami lub innymi lekami immunosupresyjnymi. Wśród zakażeń szpitalnych najczęściej powiązane z bakteremią są: zakażenie cewników dożylnych, zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego i pooperacyjne infekcje w chirurgii.

Według *J.W. Chien* można podzielić bakteriemie na bakteriemie przejściową, ciągłą, przełomową i spowodowaną zanieczyszczeniem (2).

Bakteriemia przejściowa to w większości przypadków bakteremia krótkotrwała, która ustępuje samoistnie. W warunkach fizjologicznych pojawiające się gorączka i dreszcze mogą być oznakami bakteriemii spowodowanej toczącym się procesem chorobowym, na przykład zakażeniem układu moczowego, zapaleniem płuc, zakażeniem stawów lub ropniakiem płucnej.

Bakteriemia ciągła ma swoje źródło najczęściej w układzie naczyniowym. Główne przyczyny to bakteryjne zapalenie wsierdza, tętniaki skolonizowane przez grzyby albo septyczne zakrzepowe zapalenie żył. Wraz z rozwojem nowych technik medycznych coraz częstszym źródłem zakażeń bywają filtry naczyniowe, sztuczne zastawki, przeszczepy naczyniowe i cewniki wewnątrznaczyniowe pozostawione przez dłuższy czas.

Bakteriemia przełomowa (ang. *breakthrough bacteremia*) występuje w czasie lub po zakończeniu pozornie właściwego leczenia antybiotykami. Zdarza się ona najczęściej u pacjentów szpitalnych otrzymujących antybiotyki przez kilka dni, u których po chwilowej poprawie pojawiła się gorączka. Na szczególną uwagę zasługują tu przypadki zakażeń wtórnych, zakażeń szpitalnych podczas niewłaściwie prowadzonej antybiotykoterapii, nieodpowiedniego dawkowania antybiotyków, gorączki polekowej i rozwoju oporności izolowanych drobnoustrojów.

Zanieczyszczenie oznacza fałszywie dodatnie wyniki posiewów spowodowane nadkazeniem próbek krwi przez drobnoustroje będące florą skóry. Niezależnie od warunków klinicznych częstość występowania tego typu bakteriemii wynosi od 3 do 5%, a jej główną przyczyną jest nieprawidłowa technika pobierania próbek krwi.

A. Samet i wsp. na podstawie własnych obserwacji, przedstawili kilka rodzajów bakteriemii szpitalnych, które ze względu na nietypowy przebieg nazwali „innymi”. I tak rozróżniają dodatkowo bakteriemie mieszaną i naprzemienną (3).

Do bakteriemii mieszanej zaliczyli bakteriemie wywołaną przez więcej niż jeden rodzaj bakterii izolowanych jednocześnie z jednego lub z kilku posiewów krwi w okresie do 48 godzin. Występuje ona u pacjentów zakażonych przez różne wielooporne szczepy szpitalne. Punkt wyjścia tych bakteriemii może być zlokalizowany w jednym miejscu (np. duże powierzchnie oparzone, ropnie jamy brzusznej o mieszanej etiologii), może też być ich kilka, np. wysiew bakterii ze zmian ropnych i zakażonego cewnika. Takie zakażenia występują powszechnie u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym i często kończą się niepomyślnie.

Jako bakteriemie naprzemienną definiowali izolacje różnych drobnoustrojów w kolejnych posiewach krwi w czasie dłuższym niż 48 godzin.

MY Chowers i wsp. analizując posiewy krwi ze szpitala 900 łóżkowego w Izraelu przedstawili dwa typy bakteriemii *persistent bacteremia* i *short-term bacteremia*, zwracając uwagę na 50% śmiertelność pacjentów z *persistent bacteremia*. Głównym czynnikiem ryzyka nabycia tego typu bakteriemii były marskość wątroby, ostra białaczka, oparzenia, urazy wielonarządowe, zakażenia szpitalne, cewniki dożylnie.

Persistent bacteremia – oznacza, że uzyskano co najmniej dwa dodatnie posiewy krwi, pobrane w różnych dniach w czasie trwania tego samego epizodu infekcji.

Short-term bacteremia – dodatni posiew krwi w pierwszym dniu trwania epizodu infekcji (4).

W ostatnim czasie przeprowadzono liczne analizy przypadków bakteriemii oraz stosowania empirycznej antybiotykoterapii szerokospektralnej. Badania te pokazują, że występuje coraz więcej przypadków bakteriemii podczas terapii empirycznej. Wiele badań dotyczących terapii i profilaktyki gorączki neutropenicznej wskazuje na powszechność występowania różnych typów bakteriemii (5-10).

Przykłady obrazujące różne typy bakteriemii szpitalnych

Przykład I – bakteriemia przelamującej

Pacjent lat 68 Kliniki Kardiologii z zapaleniem wsierdza. Chory po usunięciu prawej nerki z powodu roponercza i posocznicy o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* w grudniu 2002 r. W styczniu 2003 przyjęty do Kliniki Kardiologii z powodu gorączki i objawów niewydolności krążenia, gdzie rozpoznano zapalenie wsierdza. Z kolejnych posiewów krwi izolowano szczep *Pseudomonas aeruginosa* wytwarzający duże ilości śluzu, oporny na aminoglikozydy i ciprofloksacynę. Mimo leczenia zgodnie z antybiogramem dodatnie posiewy krwi utrzymywały się jeszcze przez 2 miesiące (ponad 30 dodatnich posiewów próbek krwi).

Szczep szybko nabywał oporność na kolejne antybiotyki. Po konsultacji z prof. V. Yu z USA włączono leczenie: piperacylina / tazobaktam + kolistyna + rifampicyna – leczenie to pozwoliło dokonać eradykacji zakażenia. Pacjenta operowano 11 kwietnia – dokonano wymiany zastawki mitralnej. Po zabiegu stan chorego poprawił się, posiewy krwi były nadal ujemne. Niestety po kilku tygodniach pacjent zmarł z powodu zaburzeń elektrycznych mięśnia serca.

W trakcie autopsji nie znaleziono cech zakażenia ani we wsierdzu, ani w łoży po usuniętej nerce. W trakcie hospitalizacji wykonano szereg posiewów próbek krwi.

Doba hospitalizacji – Bakteria izolowana z posiewu próbki krwi – wrażliwość

1-8 doba – *P. aeruginosa* – TZP, PIP, IPM, MEM, CAZ

9-12 doba – *P. aeruginosa* – IPM, MEM

13-25 doba – *P. aeruginosa* – TZP, PIP

26-68 doba – *P. aeruginosa* – TZP, PIP (średnio wrażliwe)

(skrótów antybiotyków: PIP – piperacylina, TZP – piperacylina/tazobactam, FEP – cefepim, IPM – imipenem, MEM – meropenem, CAZ – ceftazydym)

Przykład II – bakteriemia naprzemiennnej

Pacjentka lat 63 Kliniki Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii z dychawicą oskrzelową, zapaleniem płuc, niewydolnością serca. Chora przyjęta początkowo na oddział Intensywnej Opieki Medycznej z powodu zatrzymania krążenia i niewydolności oddechowej w przebiegu astmy i zapalenia płuc. Przywrócono pracę serca i później oddech własny, ale wystąpiło nieodwracalne uszkodzenie mózgu. Pacjentka długo hospitalizowana, najpierw na OIOM, a następnie na oddziale wewnętrznym. Występowały kolejne zakażenia szpitalne: zakażenia układu moczowego, zapalenia płuc, zakażenia wkłucia dożylnego z wysiewem bakterii do łożyska krwionośnego. W trzecim miesiącu hospitalizacji rozwinęła się odleżyna okolicy krzyżowej, która prawdopodobnie była punktem wyjścia zakażenia wieloopornym szczepem szpitalnym *Proteus mirabilis* wrażliwym tylko na karbapenemy i piperacylinę z tazobaktamem. Pacjentka zmarła.

Data posiewu krwi	Drobnoustroje wyhodowane
15-06-2002	<i>Serratia marcescens</i> ESBL
29-06-2002	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Serratia marcescens</i> ESBL
23-07-2002	<i>Candida tropicalis</i>
01-08-2002	<i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Serratia marcescens</i> ESBL
03-09-2002	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
08-09-2002	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
11-09-2002	<i>Proteus mirabilis</i>

Przykład III – bakteriemii mieszanej

Pacjent lat 50 Kliniki Chirurgii Onkologicznej, z rozpoznaniem *Ca coli, st post hemicolectomiam* po operacji chirurgicznej z powodu nowotworu złośliwego jelita grubego. W przebiegu pooperacyjnym wystąpiły powikłania dotyczące zarówno stanu ogólnego (przez kilka dni wymagał terapii w OIOM), jak i miejscowego – problemy z zespoleniem. Początkowo z treści z jamy brzusznej od chorego izolowano florę fizjologiczną przewodu pokarmowego – pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* i *Enterococcus faecalis*. W trakcie długiej hospitalizacji (od marca do lipca 2002) nastąpiło zakażenie rany pooperacyjnej szczepami szpitalnymi, najpierw pałeczek Gram ujemnych (*Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*), a później zakażenie *Enterococcus faecium* i drożdżakami z gatunku *Candida albicans*. W przebiegu zakażenia utworzyła się przetoka w ranie pooperacyjnej. Poza tym pacjent miał przez długi czas utrzymywane wklucie głębokie, które prawdopodobnie było punktem wyjścia bakteriemii *Stenotrophomonas maltophilia*. Pacjent wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym, ale później jeszcze kilkakrotnie hospitalizowany z powodu czynnej przetoki ropnej w powłokach brzucha.

Data posiewu krwi	Drobnoustroje wyhodowane
29-06-2002	<i>Enterococcus faecalis</i>
29-06-2002	<i>Enterococcus faecalis</i>
29-06-2002	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
09-07-2002	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
20-07-2002	<i>Enterococcus faecalis</i>
20-07-2002	<i>Enterococcus faecalis</i>
21-07-2002	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Candida albicans</i>

Przykład IV – bakteriemii stałej

Pacjentka lat 60 Kliniki Kardiologii z gwałtownie postępującym zapaleniem wsierdzia oraz reumatoidalnym zapaleniem stawów. Z dodatnich posiewów krwi izolowano *Enterococcus faecalis* wrażliwy na ampicylinę, amoksyicylinę z kwasem klawulanowym, wankomycynę i synergistyczne połączenia z aminoglikozydami. Zastosowano leczenie: amoksyicyklina z kwasem klawulanowym + amikacyna. Początkowo u pacjentki temperatura unormowała się, ale po dwóch tygodniach leczenia gorączka powróciła, posiewy krwi w tym okresie były już ujemne. Ze względu na uaktywnienie procesu reumatoidalnego włączono do leczenia gammaglobuliny. Z powodu ponownej wyżki temperatury zamieniono amoksyicyklinę z kwasem klawulanowym na wankomycynę. Łącznie chora była leczona antybiotykami przez 5 tygodni. Mimo leczenia zgodnie z antybiogramem nastąpiło bardzo duże uszkodzenie zastawki mitralnej i aortalnej, wymagające interwencji kardiochirurgicznej.

Po zabiegu operacyjnym stan chorej poprawił się, nie gorączkowała. Została wypisana do domu w stanie ogólnym dobrym.

Data posiewu krwi	Drobnoustroje wyhodowane
25-08-2003	<i>Enterococcus faecalis</i>
26-08-2003	<i>Enterococcus faecalis</i>
26-08-2003	<i>Enterococcus faecalis</i>
27-08-2003	<i>Enterococcus faecalis</i>

Przykład V – bakteriemii przejściowej

Pacjent lat 50 Kliniki Kardiochirurgii z rozpoznaniem duszniczy bolesnej, po operacji pomostowania tętnic wieńcowych. Po zabiegu wystąpiło zakażenie rany pooperacyjnej,

z której izolowano *Enterococcus faecalis*. Z powodu wzrostu temperatury wykonano dodatkowo posiew krwi. Z posiewu próbki krwi w podłożu beztlenowym BacT/Alert wyizolowano *Lactobacillus sp.* natomiast próbka krwi w podłożu tlenowym BacT/Alert była ujemna. Ponieważ chora przestała gorączkować, a nie znaleziono innego ogniska infekcji poza raną zakażoną enterokokami, uznano, że była to przejściowa bakteriemia z jelita.

Data posiewu krwi	Drobnoustroje wyhodowane
22-07-2002	Posiew ujemny
24-07-2002	<i>Lactobacillus sp.</i>

Przykład IV – zanieczyszczenie

Pacjent lat 83 Kliniki Chorób Płuc i Gruźlicy hospitalizowany z rozpoznaniem sarkoidozy. Z powodu utrzymującej się gorączki pobrano próbki krwi na posiew. Ponieważ w dodatknych posiewach izolowano różne bakterie pochodzące ze skóry, a pozostałe posiewy były ujemne, uznano je za zanieczyszczenie.

Data posiewu krwi	Drobnoustroje wyhodowane
19-07-2002	Posiew ujemny
20-07-2002	Posiew ujemny
21-07-2002	Posiew ujemny
21-07-2002	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
23-07-2002	Posiew ujemny
30-07-2002	<i>Corynebacterium sp.</i>

Powyższe przykłady pokazują, jak skomplikowana jest diagnostyka i interpretacja bakteriemi szpitalnych. Zwalczanie tych zakażeń jest bardzo trudne tym bardziej, że są one wywoływane przez szczepy szpitalne odporne na coraz większą liczbę antybiotyków.

Dokonałymiśmy analizy typów bakteriemi u pacjentów hospitalizowanych w latach 2002-2003 w SPSK1 ACK AMG z uwzględnieniem podziału pacjentów na grupy klinik, z których pochodziły próbki krwi na posiew. W badanym okresie odnotowano 164 pacjentów z bakteriemią mieszaną i 231 z bakteriemią naprzemienną. U pacjentów z bakteriemią mieszaną uzyskano 596 dodatknych posiewów próbek krwi, co stanowi 3,6 posiewu dodatknego na pacjenta. Największą liczbę pacjentów z tym typem bakteriemi stanowią pacjenci Kliniki Hematologii 39%, 26,2% to pacjenci kliniki internistycznych, 23,2% to pacjenci kliniki chirurgicznych, a 9,1% pacjenci Kliniki Intensywnej Terapii.

U pacjentów z bakteriemią naprzemienną uzyskano 1463 dodatnie posiewy próbek krwi, co stanowi 6,3 posiewu dodatknego na pacjenta. Największą liczbę pacjentów z tym typem bakteriemi stanowią pacjenci Kliniki Hematologii 48,9%, 19,9% pacjenci klinik internistycznych, 16,5% pacjenci Kliniki Intensywnej Terapii, a 13,4% to pacjenci klinik chirurgicznych.

Bakteriemia szpitalne stanowią istotny problem u najcięższej chorych pacjentów, przebywających w szpitalu przez długi okres czasu. Zauważyliśmy, że wystąpienie bakteriemi pogarsza rokowanie, w takich przypadkach śmiertelność ogólnie wynosiła około 30% natomiast na OIOM sięgała 48%. Dla ich wykrycia konieczne jest stałe monitorowanie łożyska krwionośnego poprzez systematyczne wykonywanie posiewów krwi. Dzięki uzyskanym wynikom bakteriologicznym możliwa jest antybiotykoterapia celowana, zależna zarówno od izolowanego drobnoustroju jak i stanu klinicznego pacjenta (5-10).

PODSUMOWANIE

Stosując antybiotykoterapię empiryczną, jak i celowaną, należy stale monitorować pacjenta bakteriologicznie, wykonując posiewy próbek krwi. Nieodpowiednie dawkowanie leków przeciwbakteryjnych, jak i niewłaściwe ich stosowanie zwiększa ryzyko wystąpienia bakteriemii szpitalnych, a w szczególności bakteriemii przelamującej. Wystąpienie w czasie leczenia bakteriemii dodatkowych czynników ryzyka, takich jak wtórne zakażenia szpitalne, rozwój oporności szczepów, obecność cewnika dożylnego, gorączka neutropeniczna, medyczne procedury inwazyjne, pobyt na OIOM, stosowanie szerokospektralnej antybiotykoterapii predysponuje pacjenta do rozwinięcia się bakteriemii szpitalnej. Analizując dodatkowo posiewy próbek krwi, lekarz leczący powinien właściwie zinterpretować wynik badania bakteriologicznego, tzn. czy jest to bakteremia, czy fałszywie dodatni wynik hodowli próbki krwi, będący wynikiem nadkażenia i nieprzestrzegania procedur pobierania próbek materiałów do badania bakteriologicznego ("błędy przedlaboratoryjne"). Bakteremia szpitalna, jak i związana z nią nieadekwatna antybiotykoterapia, wiąże się z dużą śmiertelnością, sięgającą 60%. Znajomość sytuacji epidemiologicznej, informacji o oporności na leki przeciwbakteryjne endemicznych szczepów szpitalnych pomaga w ustaleniu strategii terapii empirycznych.

A Samet¹, M Bronk¹, A Śledzińska¹, M Labon², B Rybak¹

NOSOCOMIAL BACTEREMIA

SUMMARY

Nosocomial bacteremia according to different authors can be divided in to bacteremia persistent, polymicrobial bacteremia, alternate bacteremia, breakthrough bacteremia, different bacteremia. Developing techniques of microbiological and molecular diagnostics induce us to verify the definition and partition of term „bacteremia”.

PIŚMIENNICTWO

1. Gullberg RM, Homann SR, Phair JP. Enterococcal Bacteremia: Analysis of 75 Episodes. *Rev Infect Dis* 1989;1:74-85.
2. Chien JW. Optymalne wykorzystanie posiewów krwi. *Med po Dyplomie* 1999;8:24-31.
3. Samet A, Komarnicka J, Padzik O, Bronk M. Inne bakteriemie. *Nowa Medycyna* 1998;11:25-28.
4. Chowers MY, Gottesman B, Paul M. Persistent bacteremia in the absence of defined intravascular foci: clinical significance and risk factors. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 2003;22: 592-596.
5. Dzierżanowska D, Łopaciuk U. Posocznica i bakteriologiczne badanie krwi. *Med Prakt* 1998;5:3-15.
6. Hugonnet S, Sax H, Eggimann P, i in. Nosocomial Bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis* 2004;10:76-81.
7. Lark RL, Chenoweth C, Saint S, i in. Four year prospective evaluation of nosocomial bacteremia: epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;38:131-140.

8. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Infect Dis* 2000;19:157-163.
9. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol* 2003;6:2275-2278.
10. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, i in. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis*, 1983;5:54-70.

Otrzymano: 14.11.2005 r.

Adres autora

dr n. med. Alfred Samet

Laboratorium Mikrobiologii Klinicznej Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1

Akademiczne Centrum Kliniczne Akademia Medyczna w Gdańsku

ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk

tel. (0-58) 349 25 95, fax (0-58) 346 11 88

email:asamet@spsk1.pl