Sepse z pohledu klinické mikrobiologie

Milan Kolář

Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

V předloženém sdělení jsou definovány základní přístupy k pacientům se sepsí nebo možným rozvojem sepse z pohledu klinické mikrobiologie. Jsou charakterizovány principy odběru biologického materiálu, jeho transportu a případného uchování. Současně jsou uvedena základní schémata iniciační antibiotické léčby.

Klíčová slova: sepsa, mikrobiologické vyšetření, klinický materiál, antibiotická léčba.

Sepsis from the clinical microbiology point of view

The paper defines the basic approach to patients with sepsis or potentially developing sepsis from the perspective of clinical microbiology. Also characterized are the principles of collecting biological samples, their transport and potential storage. At the same time, the basic algorithms for initial antibiotic therapy are presented.

Key words: sepsis, microbiological examination, clinical specimens, antibiotic therapy.

K významným problémům současné medicíny patří bezesporu septické stavy z důvodu vysoké morbidity, mortality a současně i značných finančních nákladů. Vincent et al. dokumentují výskyt sepse u 35 % pacientů v intenzivní péči a 27% mortalitu (1). Martin et al. dokonce uvádějí téměř 50% mortalitu (2). Obecně lze shrnout, že sepsa se vyskytuje u více jak 35 % pacientů na jednotkách intenzivní péče, mortalita dosahuje 28 % a v případě septického šoku se zvyšuje na 40–60 % (3, 4).

Definice sepse se postupně vyvíjí a velmi významně se o ni zasloužil R. C. Bone, který definoval sepsi jako systémovou zánětlivou reakci organismu (SIRS) na infekci (5). Je nutné zdůraznit, že zánětlivou reakci organismu lze primárně chápat jako přirozený obranný mechanismus, který však za určitých okolností vede k rozvoji orgánové dysfunkce. Jednotlivá stadia sepse byla definována jako sepsa, těžká sepsa a septický šok (5). Definice sepse jako SIRS infekční povahy však vykazovala některé nedostatky, především nízkou specifitu (6). U řady pacientů jsou naplněny známky bakteriálního SIRS, ale infekce u nich není přítomna. V roce 2016 byla publikována nová definice sepse jako

život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená aberantní odpovědí makroorganismu na infekci (7). Sepsa může vyústit do septického šoku, který lze charakterizovat jako sepsi se závažnými cirkulačními, buněčnými a metabolickými abnormalitami významně zvyšujícími smrtnost (7). Důležitou roli v rozvoji sepse mají změny základních fyziologických funkcí, především dýchání, koagulace, normální činnosti jater, ledvin, centrálního nervového systému a krevního oběhu, ústící do orgánové dysfunkce (6).

Jako velmi důležitá se jeví rychlá identifikace septických pacientů s rizikem vývoje orgánového selhání. Význam spočívá především v nutnosti okamžitého zahájení adekvátního terapeutického přístupu. Pro tento účel lze použít nový systém skórování, tzv. „quick SOFA“, založený na event. přítomnosti poruchy vědomí, poklesu systolického tlaku a tachypnoe (7):

- alterace vědomí,
- systolický krevní tlak ≤ 100 mmHg,
- dechová frekvence ≥ 22 dechů/min.

Jako rizikový se hodnotí pacient, který má přítomny alespoň dva ze tří výše uvedených

parametrů. Jakákoliv nevysvětlitelná orgánová dysfunkce musí vzbudit podezření na infekci a je tedy nutné posoudit možný rozvoj sepse. Nespecifická kritéria jako horečka, leukocytóza či vzestup CRP rovněž pomáhají k obecné diagnóze infekce, stejně jako specifické známky infekcí dle místa lokalizace (např. zarudnutí, zánětlivý infiltrát na plicích), popř. další laboratorní známky (hodnoty prokalcitoninu nebo presepsinu).

Důležitým předpokladem úspěšné léčby je včas identifikovat pacienta se sepsí či infekcí s možnou progresí do sepse a v případě pozitivní diagnózy v tomto smyslu jsou nezbytné, mimo jiné (především stabilizace orgánové perfuze a oxygenace), odběr adekvátního klinického materiálu a okamžité zahájení antibiotické léčby. Současně je indikováno pečlivé posouzení případné nutnosti izolace pacienta a bariérového ošetřování. Již na oddělení urgentního příjmu je vhodné izolovat a bariérově ošetřovat septické pacienty s podezřením na některé diagnózy, jako například septicky probíhající průjemová onemocnění, invazivní meningokoková onemocnění, susp. chřipková pneumonie, SARS, MERS, podezření na některou z hemoragických

Tab. 1. Sepse komunitního charakteru (klinicky prokázaná nebo pacient se susp. rozvojem sepse) – zřejmý zdroj sepse

Primární infekce	Režim antibiotické léčby
komunitní infekce horních cest dýchacích	amoxicilin/kys. klavulanová, cefotaxim
komunitní infekce horních cest dýchacích s možnou etiologickou rolí toxinu (např. <i>Streptococcus pyogenes</i> s produkcí streptokokového pyrogenního exotoxinu)	amoxicilin/kys. klavulanová + klindamycin cefotaxim + klindamycin
komunitní infekce dolních cest dýchacích	amoxicilin/kys. klavulanová + klaritromycin cefotaxim + klaritromycin cefotaxim + klindamycin
komunitní abscedující pneumonie	
komunitní uroinfekce	amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin piperacilin/tazobaktam
komunitní nitrobršňní infekce s perforací GIT, komunitní nitrobršňní infekce – cholecystitida nebo cholangitida	amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin + metronidazol imipenem + gentamicin
infekce kůže a měkkých tkání	amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin
infekce kůže a měkkých tkání s možnou etiologickou rolí toxinu (např. <i>Streptococcus pyogenes</i> s produkcí streptokokového pyrogenního exotoxinu, <i>Staphylococcus aureus</i> s produkcí TSST1)	amoxicilin/kys. klavulanová + klindamycin cefazolin + klindamycin linezolid
infekce genitálního traktu	amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin piperacilin/tazobaktam + metronidazol
infekce CNS	cefotaxim ceftriaxon
infekce CNS u starších osob nebo imunosuprimovaných	cefotaxim + ampicilin ceftriaxon + ampicilin
bakteriální endokarditida	amoxicilin/kys. klavulanová + ampicilin + gentamicin ampicilin/sulbactam + gentamicin oxacilin + ampicilin + gentamicin
bakteriální endokarditida po operaci na chlopních, při zavedeném PM nebo ICD	vankomycin + gentamicin

horeček, podezření na antrax, plynatá sněť, pacienti s TBC, prokázání nositelé multirezistentních kmenů (methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, vankomycin-rezistentní enterokoky, multi-rezistentní gramnegativní tyčinky).

Za velmi významnou lze považovat realizaci následujících kroků bezprostředně po stanovení diagnózy sepse či infekce s možným rozvojem do septického stavu:

- odběr hemokultury před nasazením antibiotik (minimálně dva páry hemokultur v časovém intervalu 20 minut),
- odběr příslušného materiálu souvisejícího s předpokládaným zdrojem infekce (pokud je znám),
- nasazení adekvátní iniciální antibioterapie (do 1 hodiny).

Cílem správného odběru klinického materiálu a jeho mikrobiologického vyšetření je stanovení etiologického agens. Tímto je v řadě případů umožněna následná úprava antibiotické léčby cíleně dle mikrobiálního původce, resp. deeskalace širokospektré antibiotické terapie (8). Současně se jedná o jeden z důležitých faktorů prevence vzniku a šíření multirezistentních bakterií (9). Transport materiálu ke kultivačnímu vyšetření musí být co nejrychlejší. Každá prodleva snižuje úspěšnost mikrobiologické diagnostiky, zejména v případě růstově náročných bakterií (10). V klinické praxi je možné definovat tři základní situace:

Tab. 2. Sepse komunitního charakteru (klinicky prokázaná nebo pacient se susp. rozvojem sepse) – zdroj sepse není znám

Primární infekce – není zřejmá	Režim antibiotické léčby
	amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin cefotaxim + gentamicin meropenem + vankomycin

okamžitý transport klinického materiálu v běžnou pracovní dobu mikrobiologické laboratoře (doba by neměla přesáhnout 30 minut – maximálně 1 hodinu od odběru),

- uložení materiálu na příslušném oddělení a jeho odložený transport v nejbližší pracovní době mikrobiologie (jedná se především o odběry v průběhu noci),

- okamžitý transport klinického materiálu v rámci pohotovostní služby mikrobiologického oddělení, tento přístup se týká především:

- infekcí CNS a zpracování likvoru,
- podezření na klostridiovou myonekrozu a zpracování sekretu či výtěru,
- podezření na pneumonii s etiologickou rolí *Staphylococcus aureus* s produkcí Pantanova-Valentinova leukocidinu a zpracování materiálu z dolních cest dýchacích.

Materiál odebíraný k mikrobiologickému vyšetření lze obecně rozdělit do tří základních skupin:

- Tekutý materiál (moč, krev, likvor, hnis, spytum a další tělesné tekutiny či tkáně v tekutém stavu).

Tyto materiály se odebírají do sterilní nádoby v dostatečném množství (minimálně 0,5–1 ml). Velmi důležité je, aby použitá nádoba dobře těsnila a nemohlo dojít ke kontaminaci materiálu či naopak okolí a zdravotnického personálu. Pro krev jsou speciální nádoby s kultivační půdou. Krev na kultivační vyšetření, tzv. hemokulturu, je nutné odebrat ihned po stanovení diagnózy sepse nebo možnosti vzniku sepse, a to minimálně 2 páry hemokultur. Pokud má pacient intravaskulární katétr zavedený více než 24 hodin a není evidentní jiný zdroj infekce, je nutný odběr jednoho páru hemokultur z katétru a jeho následné zrušení nebo výměna. V případě, že klinické materiály nelze odeslat (např. v noci), je nutné jejich adekvátní uchování. Obecně lze stanovit, že optimální je infekční lednice při teplotě 4–8 °C s výjimkou hemokultur, tyto je nutné ponechat do doby transportu při pokojové teplotě. Nízká teplota je nevhodná, protože prodlužuje dobu následné kultivace a tím i čas detekce pozitivní hemokultury. V případě likvoru jakékoliv skladování nepřipadá

Tab. 3. Sepse nozokomiálního charakteru – zřejmý zdroj sepse

Primární infekce	Režim antibiotické léčby
nozokomiální pneumonie časná (vznik 3.–4. den hospitalizace)	amoxicilin/kys. klavulanová (event. ampicilin/sulbaktam) + gentamicin
nozokomiální pneumonie pozdní (vznik od 5. dne hospitalizace)	meropenem + gentamicin (event. amikacin) piperacilin/tazobaktam + gentamicin (event. amikacin)
nozokomiální intraabdominální infekce	piperacilin/tazobaktam + gentamicin (event. amikacin) + metronidazol meropenem + gentamicin (event. amikacin) + metronidazol
nozokomiální uroinfekce	piperacilin/tazobaktam + gentamicin (event. amikacin)
katéetrová infekce	vankomycin + piperacilin/tazobaktam + gentamicin (při renální insuficienci místo vankomycinu linezolid)

v úvahu a jsou nutné okamžitý transport a následné zpracování v rámci pohotovostní mikrobiologické služby.

■ Tuhý materiál (tkáň, stolice atd.).

Pro odběr platí stejná pravidla jako pro tekutý materiál. Případné uchovávání těchto materiálů před odesláním je nejvhodnější při teplotě 4–8 °C.

■ Výtěry (slouží k odběru malého množství materiálu nebo tam, kde není možný odběr jiným způsobem).

Lze použít „výtěrovky“ bez transportního média, delší časový interval do jejich zpracování však podstatným způsobem snižuje pravděpodobnost zachytu původce. Doba od odběru materiálu do zpracování v laboratoři by neměla přesáhnout dvě hodiny. Mnohem výhodnější jsou „výtěrovky“ s transportním médiem (např. Amiesovo transportní médium), které umožňují přežívání většiny bakterií, uplatňujících se v patogenezi bakteriálních infekcí, v závislosti na jejich odolnosti a růstových vlastnostech. Případné uchování je možné při pokojové teplotě (výtěry z horních cest dýchacích a dalších míst s mikrobiální mikroflórou) nebo v lednici při 4–8 °C (výtěry z genitálního traktu, abscesů a hlubokých ran).

Významným přínosem pro včasnou identifikaci bakteriálních původců septických stavů je systém MALDI-TOF využívající hmotnostní spektroskopii. Tato metodika umožňuje určit bakteriálního původce bezprostředně po primokultivaci, tedy první den po inokulaci klinického materiálu na příslušné kultivační půdy. Přes skutečnost, že není k dispozici fenotypové stanovení citlivosti/rezistence bakteriálního původce k antimikrobním přípravkům, má jeho přesná identifikace velký význam právě pro antibiotickou léčbu. Je totiž možné, a v podstatě nutné, vzít v potaz primární rezistenci, která je u příslušných bakteriálních druhů předem defi-

Tab. 4. Sepse nozokomiálního charakteru – zdroj sepse není znám

Primární infekce – není zřejmá	Režim antibiotické léčby
	piperacilin/tazobaktam + gentamicin (event. amikacin) + vankomycin meropenem + gentamicin (event. amikacin) + vankomycin

Tab. 5. Doporučené iniciační dávkování antibiotik u dospělých pacientů

Antibiotikum	Iniciační dávka	Poznámka
ampicilin/sulbaktam	3 g	
amoxicilin/kys. klavulanová	1,2 g	přidat 2 g ampicilinu i. v. u bakteriální endokarditidy
cefuroxim	1,5 g	
cefotaxim	2 g	
ceftriaxon	2 g	
penicilin G	5 mil. IU	pozor na případnou hyperkalémii
piperacilin/tazobaktam	4,5 g	
meropenem	2 g	
imipenem	1 g	
vankomycin	1 g	pomalá infuze jako prevence „red man“ syndromu
linezolid	600 mg	
gentamicin	5 mg/kg tělesné hmotnosti	
klaritromycin	500 mg	
klindamycin	900 mg	
metronidazol	1 g	
ciprofloxacin	400 mg	

nována, a současně aktuální údaje o sekundární rezistenci. Tento postup umožňuje optimalizaci iniciační antibiotické léčby a tím snížit morbiditu i mortalitu pacientů.

Iniciační antibiotická léčba je zahájení antibioterapie bezprostředně po stanovení diagnózy bakteriální infekce. Bakteriální etiologické agens, včetně citlivosti k antibiotikům, většinou není známo. K určení původce je nutné využít mikrobiologické vyšetření (adekvátní mikroskopie, kultivace, průkaz antigenů, stanovení protilátek atd.) příslušných klinických materiálů dle předpokládaného ložiska infekce. Hlavním cílem je včasné nasazení účinných antibiotik. Současně je nezbytné ověřit, zdali pacient nebyl v posledních třech měsících hospitalizován a zdali v nemocničním informačním systému nejsou k dispozici výsledky předcházejících mikrobiologických vyšetření. Pokud tyto jsou k dispozici, je nutné je zkontrolovat na event. přítomnost multirezistentních bakterií. Tento postup umož-

ňuje případné rozhodnutí o izolaci pacienta i bariérovém ošetřování a současně je velmi vhodným podkladem pro iniciační antibioterapii. Za rizikové lze považovat pacienty přicházející z domovů důchodců, ústavů dlouhodobé péče, hospitalizované v průběhu posledních tří měsíců a pacienty s širokospektrou antibiotickou léčbou v posledních třech měsících.

Etiologickými agens sepse jsou gramnegativní i grampozitivní bakterie. Martin et al. na souboru více jak 11 000 pacientů s těžkou sepsí uvádějí gramnegativní etiologii v 57 %, grampozitivní ve 44 % a mykotickou u 11 % (2). Konkrétní patogen velmi často souvisí se základní bakteriální infekcí, pokud je přítomna. K častým zdrojům patří nozokomiální infekce, především pneumonie, intraabdominální infekce a uroinfekce. Sepse však může vycházet i z komunitních infekcí, například pneumonií, infekcí gastrointestinálního traktu a měkkých tkání. K nejčastějším bakteriálním původcům sepsí patří enterobakterie (především

kmeny *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp.), nefermentující gramnegativní tyčinky (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* komplex), stafylokoky (především *Staphylococcus aureus*), enterokoky (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*), streptokoky (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*) a rovněž anaerobní bakterie (například *Bacteroides* sp.) u intraabdominálních infekcí. V diferenciálně diagnostické rozvaze o etiologii sepsy u konkrétního pacienta je nutné posoudit příčinu, resp. primární infekci. V případě určení základního zdroje sepsy lze s větší pravděpodobností předpokládat etiologické agens v souladu se znalostí nejčastějších bakteriálních původců příslušných infekcí. Na zá-

kladě klinického zhodnocení lze pacienty zařadit do následujících skupin:

1. Sepse komunitního charakteru (klinicky prokázaná nebo pacient se susp. rozvojem sepsy):
  - a) zřejmý zdroj sepsy (tab. 1),
  - b) zdroj sepsy není znám (tab. 2).
2. Sepse nozokomiálního charakteru, přičemž do této skupiny patří i pacienti z domovů důchodců, léčeben dlouhodobě nemocných a s aplikací antibiotik v posledních třech měsících:
  - a) zřejmý zdroj sepsy (tab. 3),
  - b) zdroj sepsy není znám (tab. 4).

Iniciální antibiotická léčba v jednotlivých skupinách je uvedena v tabulkách 1–4. Uvedená schémata však nelze považovat za

jediná možná a je nutné vycházet z výsledků surveillance bakteriální rezistence k antimikrobním přípravkům v konkrétních epidemiologických jednotkách.

Dávkování antimikrobních přípravků u dospělých pacientů je uvedeno v tabulce 5. Ve všech případech se jedná o intravenózní aplikaci prvních dávek uvedených léčiv.

Pokud je podezření na herpetickou infekci, je indikován acyclovir v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti. U mykotických infekcí je nutné posoudit možné etiologické agens, v případě plísní lze použít vorikonazol (6 mg/kg), u kvasinek mikamin (200 mg i.v.) nebo anidulafungin (200 mg i.v.).

Podpořeno grantem IGA_LF_2016_022.

LITERATURA

1. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344–353.
2. Martin G, Brunkhorst FM, James JM, et al. The international PROGRESS registry of patients with severe sepsis: drotrecogin alfa (activated) use and patients outcomes. *Crit Care* 2009; 13: R103.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign guidelines committee including the pediatric subgroup surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165–228.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530–538.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644–1655.
6. Průcha M, Fedora M, Kieselevá E, Šrámek V, et al. Sepsis. Maxdorf Jeseenius, 2015.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–810.
8. Kolář M. Volba antibiotik v intenzivní péči. *Postgrad Med* 2012; 14: 510–513.
9. Kolář M. Problematika bakteriální rezistence k antibiotické léčbě. *Postgrad Med* 2013; 15: 817–821.
10. Scharfen J. Diferenciální diagnostika v klinické mikrobiologii. Nucleus HK; 2013.