

# Véráram fertőzést okozó baktériumok előfordulása akut leukémiás betegeknél

Tóth Eszter<sup>1</sup>, Hajdú Edit<sup>2</sup>, Piukovics Klára<sup>3</sup>, Borbényi Zita<sup>3</sup>, Nagy Erzsébet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar egyetemi hallgató, <sup>2</sup>Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet,

<sup>3</sup>2. sz. Belgyógyászati Klinika Hematológiai Osztály

## Bacterii implicate în infecții sistemice la pacienții leucemici

Autorii au analizat specii bacteriene izolate din hemoculturi recoltate la Disciplina de Hematologie, Universitatea Szeged, de la pacienți neutropenici febrili având diagnosticul de bază leucemie mieloidă acută sau leucemie limfatică acută, în perioada 2002-2003. S-au examinat și tratat 101 episoade febrile întâlnite la 54 de pacienți. La cele 75 de cazuri cu hemoculturi pozitive s-au izolat coci Gram-pozitivi (53%), enterobacterii (21%), bacili Gram-pozitivi nesporulați – *Corynebacterium jeikeum* – (4%), anaerobi (5%) alte bacterii (5%) și *Candida* (3%). S-a inclus în analiză un singur izolat pe pacient. Este important să se cunoască spectrul etiologic al infecțiilor pentru a putea selecta tratamente empirice adecvate.

## Bacteria causing bloodstream infection in acut leukaemia patients

Authors evaluated of the species of bacteria isolated in the blood cultures of patients with febrile neutropenia suffered from acut myeloid and acut lymphoid leukaemia in the Haematology Department of the University of Szeged between 2002 and 2003. One hundred and one febrile episodes of 54 patients were treated and examined for their blood cultures during the examined period. Out of 75 cases Gram-positive cocci was 53%, Gram-negative rods were 35% (21% enteric rods, 4% Gram-positive aerob nonsporiform rods – *Corynebacterium jeikeum* – 5% anaerobs and 5% others) and 3% were candida. No duplicate involved into the data. It is important to know the spectrum of the bacteria to select the effective empiric therapy.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (1): 32-34

www.emeogysz.ro

Az akut leukémiás betegek többszörösen is fogékonyak a különböző fertőzésekkel szemben. Egyrészt a funkcióképtelen fehérvérsejtek nem tudják ellátni a feladatukat, másrészt a kemoterápiás kezelés következtében mesterségesen is extrém fokban csökken a fehérvérsejt számuk. Mindezek mellett tovább rontja a helyzetüket a citosztatikumok alkalmazása miatt fellépő nyálkahártya destrukció, amelynek következtében a természetes barrierek is átjárhatókká válnak a szervezet azon területein, ahol normál körülmények között is nagy tömegben található baktériumok. Ilyen a bélrendszer, ahol egyrészt a normál flóra tagjai jelentenek potenciális veszélyt, másrészt a kórházi környezetben akvirált, gyakran multirezisztens baktériumok telepedhetnek meg, s okozhatnak endogén eredetű fertőzéseket. Hasonlóan a kültakaró is érintett lehet az invazív beavatkozások miatt. A branülök és kanülök behelyezése belépési kaput jelent a kórokozónak [2].

Ez a speciális betegcsoport az infekciós tünetek jelentkezésekor minden esetben kórházi ellátást igényel, és a magas rizikójú betegek csoportjába tartozik. Az infekció kialakulása, terjedése igen gyors a fenti okok miatt, ezért az első tünetek megjelenésekor haladéktalanul, minden szóba jöhető kórokozóval szemben hatékony antibiotikum adása eredményezheti csak az infekció leküzdését [1]. Az általános ajánlások mellett ismerni kell az adott osztályon előforduló kórokozókat ahhoz, hogy az empirikusan kezdett kezelés hatékonyságát minél jobban biztosítani tudjuk.

Munkánkban a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar II. sz. Belgyógyászati Klinika Hematológiai Osztályán 2002-2003-ban acut lymphoid (ALL) és acut myeloid leukémia (AML) diagnózissal kezelt betegek lázas neutropeniás időszakaiban levett, pozitív bakteriológiai tenyésztésű hemokultúráinak eredményeit elemeztük. Vizsgálatunk célja az volt, hogy meghatározzuk a vizsgált időszakban és a vizsgált betegcsoportban előforduló súlyos infekciók kórokozó spektrumát, összeves-

sük azt a nemzetközi adatokkal, és megállapítsuk, hogy a javasolt empirikus antibiotikum kezelés várhatóan milyen hatékonyságot biztosít. Elemezni kívántuk továbbá, hogy az empirikus antibiotikum kezelés mennyiben esik egybe a nemzetközi ajánlással, milyen gyakorisággal kellett változtatni a kezelést a tenyésztési eredmények ismeretében.

## Anyagok és módszerek

Az osztályon 2002. január 1-től 2003. december 31-ig kezelt 55 akut leukémiás beteg (14 ALL és 41 AML) dokumentációját vizsgáltuk át retrospektív módon. A betegektől lát esetén mikrobiológiai vizsgálatokat kértek, mely során egyrészt a valószínű infekció forrását mintázták meg, másrészt minden esetben hemokultúra vizsgálatot indítottak. Abban az esetben, ha a betegnek centrális kanülje is volt, akkor a kanülon keresztül és szúrt vénán keresztül is vettek tenyésztésre vért. Minden esetben egy vérvétel alkalmával aerob és anaerob palackot is beoltottak, ha a beteg antibiotikumot kapott, akkor antibiotikum kötő gyantát tartalmazó palackokat alkalmaztak. Gomba infekció gyanúja esetén speciális gomba palackokban is tenyésztettük a betegek véréit. A hemokultúra palackokat BACTEC (Becton Dickinson) hemokultúra automatában tenyésztettük 14 napig. Pozitív esetben direkt mikroszkópos vizsgálatot követően telefonon tájékoztató jelleggel információt szolgáltatott a laboratórium a kezelőorvosnak a várható baktérium típusáról. Az adatfeldolgozás során adatainkat tisztítottuk, a párhuzamosan vett hemokultúra minták azonos izolátumai közül csak egy baktériumot vettünk be az elemzésbe. A betegek dokumentációjából adatokat gyűjtöttünk a lázas állapotról, annak időtartamáról, az alkalmazott empirikus antibiotikum kezeléséről, a bakteriológiai tenyésztés mintavételi helyéről, centrális vénás kanül jelenlétéről, a tenyésztési eredményről, az esetleges antibiotikum váltásról.



## Eredmények

A vizsgált időszakban az osztályon 54 beteget ápoltak a fenti diagnózissal, akik több alkalommal jelentek meg kezelés céljából. Az 54 betegnél 121 alkalommal észlelték lázas periódust, amely során mikrobiológiai vizsgálatokat végeztek. 70 lázas esetben baktérium, két esetben sarjadzó gomba tenyésztett ki a hemokultúrákból. Ez a lázas esetek 55%-ának felel meg. A kitenyésztett baktériumok species szerinti megoszlását az **1. táblázatban** mutatjuk be.

A kitenyésztett baktériumok 62%-a Gram-pozitív coccus, 35%-a Gram-negatív pálcá, ennek 52%-a bélbaktérium volt. Egy esetben izoláltunk methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus*. 3%-ban sarjadzó gomba tenyésztett a betegek hemokultúráiból.

A láz megjelenésével a nemzetközi ajánlásnak megfelelően empirikus kezelést indítottak. Azokat az eseteket elemeztük, ahol mikrobiológiailag is dokumentált infekció zajlott. A terápia ajánlás alapjául az IDSA javaslatot vettük [5]. 61 esetben indítottak empirikusan antibiotikumot a 72 pozitív eset közül. 11 esetben monoterápiát, 10 esetben kombinált terápiát, 17 esetben pedig teicoplaninnal kiegészített kombinált terápiát alkalmaztak. 23 esetben az empirikus antibiotikum-alkalmazás nem volt beleilleszhető a fenti protokollok egyikébe sem. Ezeknél az eseteknél valamely, a kombinált terápiában ajánlott antibiotikum monoterápiás alkalmazását, illetve a kombinált terápiák összevonásából származó antibiotikum kombinációt alkalmaztak. 4 esetben a beteg exitált, mielőtt a tenyésztési eredmény megérkezett volna, 1 betegnél átmeneti fertőzést okozó *Pseudomonas aeruginosa* tenyésztett ki és 2 esetben klinikailag nem tartották fertőzésnek a tenyésztési eredményt. 10 esetben csak antimicotikus kezelést alkalmaztak, itt a tenyésztés után 8 esetben tértek át a célzott antibiotikum terápiára.

A tenyésztési eredmények ismeretében 17 esetben volt szükség az antibiotikum-terápia módosítására. A 17 esetből 15-ben a haemokultúrából, 1 esetben a vizeletből, és 1 esetben a sinusitises orrváladékból tenyésztett ki olyan kórokozó, amely az empirikusan alkalmazott antibiotikumra nem volt érzékeny.

## Megbeszélés

Az 1950-es években a lázas neutropéniás betegek vezető kórokozója a *Staphylococcus aureus* volt. Az ezt követő évtizedekben a Gram-negatív baktériumok jelentették a legnagyobb veszélyt. Az 1980-90-es évektől ismét a Gram-pozitív baktériumok a leggyakoribb kórokozók, de itt is változás tapasztalható. Elsősorban a koaguláz negatív staphylococcusok, enterococcusok a fő patogén ágensek. Ezen baktériumok közül is a multidrog rezisztensek száma nő, amely igen komoly terápiás nehézséget jelent. Mindezek mellett a methicillin rezisztens *S. aureus* infekciók jelentenek további kezelési nehézséget. Az epidemiológiai változásban szerepet játszik az igen agresszív tumor ellenes kezelés, az egyre nagyobb arányú invazív beavatkozás, valamint a széles spektrumú antibiotikumok szelektív hatása [3]. Az általunk végzett vizsgálatban a nemzetközi adatokkal egybeesően azt az eredményt kaptuk, hogy a Gram-pozitív baktériumok jóval meghaladták a Gram-negatív kórokozók számát, de ezen az osztályon a multirezisztens kórokozók még nem jelentek meg olyan mértékben, mint ahogyan Rolston és Picazo nagy összefoglaló munkájukban erről beszámolnak [3, 4, 6]. Míg számos hematológiai osztályon a vancomycin rezisztens enterococcusok aránya meghaladja a 30%-ot, az MRSA az 50%-ot, addig a vizsgált osztályon nem izoláltunk vancomycin rezisztens enterococcusot és csupán egy esetben tenyésztett ki MRSA [6]. A multirezisztens *Corynebacterium jeikeum* a mi beteganyagunkban is viszonylag magas esetszámban fordult elő. Sarjadzó gomba okozta mikrobiológiailag dokumentált infekciót kevés esetben diagnosztizáltunk. Ez magyarázható az empirikusan alkalmazott gomba ellenes szerek használatával, amelyet minden olyan esetben alkalmaztak, amikor a beteg állapota nem javult a vártak megfelelően. Egyre nagyobb szerep jut a kórokozók közvetlen kimutatásának, amely módszerek a gyorsaságuk miatt jelentenek komoly segítséget a leukémiás betegek kezelésében [7]. Intézetünkben is ma már elérhető mikrobiológiai módszer a sarjadzó gombák jelenlétének kimutatása PCR módszerrel.

**1. táblázat.** Az SZTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika Hematológiai Osztályán 2002-2003-ban ALL és AML miatt kezelt betegek hemokultúráiból izolált törzsek species szerinti megoszlása

Gram-pozitív baktériumok		Gram-negatív baktériumok	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	28	<i>Escherichia coli</i>	9
<i>Staphylococcus hominis</i>	5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	<i>Citrobacter koseri</i>	2
<i>Micrococcus luteus</i>	1	<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Streptococcus mitis</i>	1	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1
<i>Streptococcus oralis</i>	1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	3
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Listeria seeligeri</i>	1	<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
<i>Propionibacterium acnes</i>	2	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1
<i>Clostridium perfringens</i>	1		
Összesen	45	Összesen	25
<i>Candida crusei</i>	2		

## Következtetések

Az adatok elemzésével megállapíthatjuk, hogy az osztályon jelenleg nem fenyeget a különböző speciesbe tartozó multirezisztens kórokozók nagyobb számú előfordulása, bár már megjelent az MRSA és a multirezisztens *Corynebacterium jeikeum*.

Fontos elemezni a helyi adatokat ahhoz, hogy a leghatékonyabb antibiotikum kezelést lehessen empirikusan indítani.

A helyes és szakmailag megfelelő, korszerű mintavétel alkalmazása az alapja annak, hogy a kórokozók azonosítása lehetővé váljon, és terápiás kudarc esetén rendelkezésre álljanak a célzott antibiotikum kezeléshez szükséges adatok.

## Irodalom

1. Klustersky J. - *Management of fever neutropenic patients with different risk of complications*, CID 2004,39 Suppl 1:S32-S37.
2. Mandell G. L., Bennet J. E., Dolin R. - *Principle and practice of infectious diseases*, 6th Edition 2005, 3090-3093.
3. Picazo J. J. - *Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference*, CID 2004,39:S1-6.
4. Picazo J. J. - *Association for Health Research and Development (ACINDES) Management of the febrile neutropenic patient*. Int J Antimicrob Agents 2005, Suppl 2:S120-122.
5. Rolston K. V. - *The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments*. Clin Infect Dis. 2004, 39 Suppl 1:S44-8.
6. Rolston K. - *Challenges in the treatment of infections caused by Gram-positive and Gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia*, CID 2005, Suppl 4:S246-252.
7. Sipsas N. V., Bodey G. P., Kontoyiannis D. P. - *Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century*. Cancer 2005,103(6):1103-1113.