

Možemo li bolesnike kod kojih je došlo do prodora bakterija u krv liječiti kraće?

**Dalibor VUKELIĆ, prim. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

*bakterijemija
antimikrobno liječenje*

Key words

*bacteremia
antimicrobial treatment*

Primljeno: 2010–06–23

Received: 2010–06–23

Prihvaćeno: 2010–06–30

Accepted: 2010–06–30

Tijekom posljednjih desetak godina prisutan je trend kratkog liječenja pojedinih bakterijskih bolesti. Tako se dio bolesnika sa sindromom dijareje putnika liječi jednokratnom primjenom antibiotika [1]. Svjedoci smo i pokušaja kraćeg liječenja dijela bolesnika sa životno ugrožavajućim infekcijama kao što su nozokomijalne upale pluća [2] i sepsa [3].

Potencijalne prednosti antimikrobnog liječenja kratkog trajanja prikazane su u tablici 1.

Sa duljinom antimikrobnog liječenja raste incidencija lokalnih infekcija, uz endovenozni kateter vezanih bakterijemija, venske tromboze i septičkog tromboflebitisa.

Tablica 1. Potencijalne prednosti antimikrobnog liječenja kraćeg trajanja

Table 1. Potential advantages of short-course antibiotic therapy

Niža incidencija:

- komplikacija vezanih uz centralne endovenozne katetere
- postantimikrobnog kolitisa
- razvoja otpornosti bakterija
- toksičnih reakcija vezanih uz primjenu antibiotika
- interakcija lijekova

Niži troškovi liječenja

Povećana suradljivost bolesnika

Stručni rad

Antimikrobno liječenje bolesnika kod kojih je došlo do prodora bakterija u krv (engl. *bloodstream infections* – BSI) nije jednostavno. U okviru BSI krije se širok raspon bolesti od tranzitorne bakterijemije do sepsa ili bez septičkih metastaza. Želja kliničara je liječiti BSI što kraće, a pritom zadržati odgovarajuću razinu sigurnosti i učinkovitosti. Antimikrobno liječenje kraće od uobičajenog moglo bi imati niz prednosti no probir bolesnika koje bi mogli liječiti na takav način predstavlja izazov.

Can patients with bloodstream infections be treated with short-course antibiotic therapy?

Professional paper

Antimicrobial treatment in patients with bloodstream infections is a complex issue. Bloodstream infections (BSI) include a wide range of diseases from transitory bacteremia to sepsis with or without septic metastases. Clinicians wish to treat BSI as short as possible, and at the same time maintain adequate level of safety and efficiency. Antimicrobial treatment shorter than the usual could offer a number of advantages, however choosing the right patients for such treatment presents a real challenge.

Produljeno trajanje liječenja često mijenja mikrofloru crijeva i povećava incidenciju postantimikrobnog kolitisa.

Brojni su čimbenici o kojima moramo razmišljati kod donošenja odluke o trajanju antimikrobnog liječenja (Tablica 2.)

Vrsta uzročnika je neobično važna kod donošenja odluke o trajanju liječenja:

1. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

S. aureus često prodire u krv, a bolest je često teškog tijeka i nepovoljnog ishoda. Kontaminacija hemokultura sa

Tablica 2. Čimbenici koji utječu na trajanje liječenja**Table 2.** Factors influencing duration of treatment

Svojstva mikroorganizma
– incidencija stvaranja septičkih metastaza
– sposobnost i incidencija vezanja sa srčane zaliske
– sposobnost stvaranja biofilma
– kinetika rasta.
Svojstva bolesnika
Imuni status
– prisutnost umjetnih materijala (zglobovi, srčani zalistci, itd.).
Akvizicija bolesti:
– u ustanovi ili opća populacija.
Svojstva infekcije:
– trajanje
– mjesto infekcije (radi li se imunološki slabije dostupnom prostoru poput središnjeg živčanog sustava, kakav je protok krvi do mjesta upale)
– težina infekcije
– posljedice eventualnog neuspjeha liječenja
– odgovor na primijenjeno liječenje.
Svojstva antimikrobnog lijeka:
– osjetljivost uzročnika
– baktericidan/bakteriostatik
– dostupnost na mjestu upale
– monoterapija/kombinirano liječenje.
Drugi čimbenici vezani uz liječenje
– mogućnost kontrole infekcije u samom žarištu
– kirurški/nekirurški (mogućnost odstranjivanja katetera, mogućnost dreniranja dubokih apscea itd.).

S. aureus je rijetka. Dugotrajno preživljavanje *S. aureus* u stanicama endotela jedan je od razloga relapsa u slučaju prekratkog antimikrobnog liječenja [4]. Incidencija metastatskih infekcija kod *S. aureus* bakterijemije je visoka (34 %) [5]. Endokarditis i osteomijelitis zahtijevaju dugotrajno liječenje, a klinički znaci koji ukazuju na septičke metastaze često nisu izraženi u početku bolesti [5]. Razvoj otpornih bakterija tijekom liječenja [6] te rizik od relapsa

[7] su dodatni razlozi koji otežavaju odluku o trajanju liječenja. Stoga eksperti [8] razmišljaju o kratkom liječenju u relativno maloj i dobro definiranoj grupi bolesnika sa *S. aureus* bakterijemijom.

Svi bolesnici koji ne udovoljavaju gore navedenim kriterijima zahtijevaju liječenje (najmanje 4 – 6 tjedana). Sve bolesnike potrebno je pažljivo pratiti najmanje 3 mjeseca [7].

Tablica 3. Kriteriji koji moraju biti prisutni kod bolesnika sa *S. aureus* bakterijemijom da bi razmišljali o kratkom liječenju (svi kriteriji moraju biti prisutni)**Table 3.** Criteria that need to be present in patients with *S. aureus* bacteriemia in order to consider short course antibiotic therapy (all criteria must be fulfilled)

– moguće odstranjenje centralnog venskog katetera u slučaju kateter vezane infekcije
– negativne hemokulture nakon 48 – 96 sati liječenja
– klinički odgovor unutar 72 sata
– normalan nalaz transezofagealnog ehokardiograma (bez valvularnih anomalija)
– nema znakova uz centralni kateter vezanog tromboflebitisa
– bolesnik bez ugrađenog stranog materijala (osim eventualno koronarnih stentova ili vaskularnih graftova ugrađenih više od 12 tjedana prije početka bolesti)
– bez znakova metastatskog žarišta

2. Koagulaza-negativni stafilokoki (KNS)

Uz KNS vežemo relativno visoki stupanj kontaminacije hemokultura i relativnu nisku virulenciju. Stoga dio bolesnika kod kojih je KNS izoliran u krvi ne zahtijeva antimikrobno liječenje. Unatoč tome nužan je oprez, a kod dijela bolesnika i opsežna obrada. Premda se radi o bakterijama relativno niske virulencije infekcije uzrokovane KNS-om mogu biti teške. Tako je smrtnost endokarditisa uzrokovanog KNS-om slična smrtnosti endokarditisa uzrokovanog sa *S. aureus* (25–27%) [9].

U slučaju izolacije KNS-a iz krvi potrebno je pokušati razlučiti radi li se o bakterijemiji ili kontaminaciji (šansa da se kod bolesnika s jednom pozitivnom hemokulturom radi o bakterijemiji manja je od 10%) [10]. Stoga je po prispeću pozitivnog nalaza hemokulture potrebno dijagnozu potvrditi dodatnim hemokulturama (po mogućnosti prije primjene antibiotika). U slučaju da ne možemo isključiti značaj KNS-a kao uzročnika potrebno je procijeniti radi li se o kompliciranoj bolesti i isključiti postojeće septičkih žarišta. Trajanje bakterijemije je važno: kod bolesnika oboljelih izvan ustanove dokaz KNS-a u hemokulturi ukazuje na moguću kompliciranu infekciju koja će zahtijevati dodatnu obradu bolesnika i dugotrajno liječenje. Prisutnost stranog materijala u organizmu je značajan rizični čimbenik za kompliciranu infekciju (pogotovo ukoliko se strani materijali ne mogu odstraniti). Ciljevi antimikrobnog liječenja su što brža sterilizacija hemokultura i eradikacija eventualne lokalne infekcije (septički tromboflebitis, endokarditis itd.).

Mermerl [11] i suradnici smatraju da liječenje KNS bakterijemije u trajanju 5–7 dana može biti uspješno kod:

1. bolesnika koji nisu značajnije imunosuprimirani
2. bolesnika bez ugrađenog stranog materijala
3. bolesnika bez znakova lokalne infekcije (npr. tromboflebitisa)
4. bolesnika s kratkim trajanjem bakterijemije (npr. nozokomijalna akvizicija kod bolesnika s endovaskularnom katerom)
5. brzi nestanak bakterija iz krvi
6. dobar klinički odgovor.

3. *Enterococcus species*

Enterokoknu bakterijemiju potrebno je shvatiti ozbiljno. Premda enterokoki mogu izazvati tranzitornu bakterijemiju bez jasnog ishodišta [12], enterokokna bakterijemija može biti indikator invazivne bolesti urinarnog trakta ili značajnog intraabdominalnog zbivanja. Potrebno je pomicati i na endokarditis s obzirom na afinitet enterokoka ka srčanim zaliscima. Osobito oprezan treba biti kod bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima i endovaskularnim graftovima.

Correy [3] i suradnici vjeruju da je tjedan dana liječenja učinkovitim antibioticima dovoljno u slučaju da je enterokokna sepsa otkrivena rano (obično kod bolesnika u bolnici), te ukoliko je moguće isključiti endokarditis ili drugo žarište (prostatitis, intraabdominalni apsces itd.). Bolesnici kod kojih se razmišlja o kratkotrajnom liječenju ne smiju imati endovaskularne proteze. O kratkotrajnom liječenju razmišlja se kod bolesnika s brzim odgovorom na primijenjeno liječenje (klinički i mikrobiološki).

4. *Streptococcus viridans*

Kontaminacija hemokultura bakterijama skupine viridans streptokoka (SVG) je česta [12]. Uzrokuju prolaznu i najčešće bezopasnu bakterijemiju (uglavnom s ishodištem iz usne šupljine ili crijeva). No ove bakterije također uzrokuju sepsu (češće kod imunokompromitiranih bolesnika), duboke apscese te endokarditis. Stoga odluka o liječenju pojedinog bolesnika predstavlja izazov.

Kod bolesnika kod kojeg su bakterije izolirane u krvi kontrolne hemokulture mogu biti od pomoći. Nažalost kod bolesnika u kojih je započeto antimikrobno liječenje kontrolne hemokulture nisu od značajne koristi jer rast SVG bakterija biva lako inhibiran antibioticima raznih grupa pa nam negativne kontrolne hemokulture ne znače mnogo.

Dokaz pojedinih bakterija unutar SVG može značajno utjecati na postupke liječenja i dalje obrade bolesnika. Tako npr. *S. bovis* bakterijemija ukazuje na mogućnost zbivanja u debelom crijevu, a u slučaju *S. anginosus* bakterijemije moramo razmišljati i tragati za dubokim apsecima.

Trajanje antimikrobnog liječenja zavisi o pretpostavljenom trajanju bolesti, uzročniku i njegovoj osjetljivosti, eventualnoj prisutnosti žarišne infekcije, te statusu srčanih zalistaka. Correy [3] i suradnici vjeruju da je 3–5 dana liječenja učinkovitim antibioticima dovoljno u slučaju nozokomijalno akvirirane bakterijemije dobro osjetljivim bakterijama kod bolesnika s normalnim srčanim zaliscima u odsutnosti žarišne infekcije.

5. Gram-negativni štapići

Kontaminacija hemokultura gram negativnim štapičastim bakterijama je rijetka [12].

Većina bolesnika kod kojih dokazujemo gram negativnu bakterijemiju ima najmanje jedan dodatni faktor rizika [13]. Značajni faktori rizika su:

- šećerna bolest
- zatajenje jetre
- kronične bolesti pluća
- vrijednosti albumina u serumu < 3 mg/dL
- hematološke maligne bolesti
- kronična hemodijaliza

- stanje nakon transplantacije organa
- liječenje steroidima
- HIV-infekcija
- starost.

Rano započeto liječenje bakterijemije uzrokovane gram negativnim štapićima kod značajnog će broja bolesnika biti učinkovito i spriječiti razvoj ili ublažiti tijek sepse. Poželjno je otkriti izvorište bakterijemije (najčešće se radi o urogenitalnom ili gastrointestinalnom traktu [14]), a potraga za mogućim septičkim metastazama obično nije potrebna. Tako su npr. Morpeth [15] i suradnici dokazali endokarditis u manje od 2 % bolesnika s bakterijemijom uzrokovanom G- štapićima. Trajanje liječenja zavisi o kliničkom odgovoru te rješavanju izvorišta infekcije (drenaža intraabdominalnog apseca, vađenje endovenznih katetera [16] itd.). Ukoliko je gram-negativna bakterijemija nastala u tijeku akutnog nekomplikiranog pijelonefritisa trajanje liječenja ne bi trebalo biti duže od 7–10 dana. Sama bakterijemija (ukoliko nema dodatnih komplikacija) nije razlog za produljeno liječenje [17].

Zaključak

Kratko trajanje antimikrobnog liječenja bi moglo imati niz prednosti no ne smije se primjenjivati nauštrb uspješnosti liječenja. U radu su prikazani rezultati u liječenju BSI uzrokovanih pojedinim uzročnicima. Pristup liječenju i ishod ovise o mnogim čimbenicima: trajanju simptoma do početka liječenja, mjestu akvizicije uzročnika, prisutnosti stranog materijala, imunološkom statusu bolesnika, odgovoru na antimikrobno liječenje, dokazu septičkih metastaza, itd.

Premda nam studije pojedinih autora nude relativno jednostavne postupnike za primjenu kraćeg liječenja BSI stanja kod dijela bolesnika rezultate će biti potrebno dodatno provjeriti uz pomoć randomiziranih kliničkih studija.

Literatura

- [1] Marcos LA, DuPont HL. Advances in defining etiology and new therapeutic approaches in acute diarrhea. *J Infect* 2007; 55: 385–393.
- [2] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 2588–98.
- [3] Corey GR, Stryjowski ME, Everts RJ. Short-course therapy for bloodstream infections in immunocompetent adults. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: S47–51.
- [4] Vesga O, Groeschel MC, Otten MF, Brar DW, Vann MJ, Proctor RA. Staphylococcus aureus small colony variants are induced by the endothelial cellintracellular milieu. *J Infect Dis* 1996; 173: 739–42.
- [5] Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated Staphylococcus aureus bacteremia. *Arch Intern Med* 2003;163:2066–72.
- [6] Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abruytn E, Karchmer AW, Rupp M, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. *N Engl J Med* 2006; 355: 653–65.
- [7] Fowler VG, Kong LK, Corey GR, Gottlieb GS, McClelland RS, Sexton DS, et al. Recurrent Staphylococcus aureus bacteremia: pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 consecutive patients. *J Infect Dis* 1999; 179: 1157–61.
- [8] Cosgrove SE, VG Fowler Jr. Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (Suppl 5): S386–93.
- [9] Chu VH, Woods CW, Miro J, Hoen B, Cabell CH, Pappas P, et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 232–42.
- [10] Everts RJ, Mirrett S, Reller LB. Guidelines for interpretative comments to accompany reports of common skin contaminants in blood cultures. Abstracts of the 99th General Meeting of the American Society for Microbiology; 30 May–3 June 1999; Chicago, IL, USA. Abs 142.
- [11] Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249–72.
- [12] Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 829–35.
- [13] Graff LR, Franklin KK, Witt L, Cohen N, Jacobs RA, Tompkins L, et al. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *Am J Med* 2002; 112(3): 204–11.
- [14] Mylotte JM, Tayara A, Goodnough S. Epidemiology of bloodstream infections in nursing home residents: evaluation in a large cohort from multiple homes. *Clin Infect Dis*. 2002; 35(12): 1484–90.
- [15] Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584–602.
- [16] Hanna H, Afif C, Alakech B, Boktour M, Tarrand J, Hachem R, et al. Central venous catheter-related bacteremia due to Gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 646–9.
- [17] Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Francioli M. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999;159(1):53–8.