

A szepszis diagnosztikája a klinikai mikrobiológus szemszögéből

Dr. Knausz Márta¹, Dr. Horváth Judit²

¹ Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Mikrobiológiai Laboratórium

² Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Sürgősségi Betegellátó Osztály

A szepszis előfordulási gyakorisága világszerte nő, azonban felismerése és diagnosztikája a specifikus tünetek hiányában nehéz. A betegség kimenetele szempontjából igen fontos a kórokozó mielőbbi kimutatása és a hatékony antimikrobás kezelés elindítása. Napjainkban a multirezisztens kórokozók előretörése miatt különös jelentőséggel bír a magas rizikójú betegcsoportok, többek között a szepikus betegek surveillance kultúráinak nyomon követése, a kolonizáció felderítése a megfelelő infekciókontroll intézkedések megtétele érdekében. Gyors és pontos mikrobiológiai diagnózisra van szükség akkor is, ha a hosszabb kezelést igénylő betegnél nosokomiális infekció lép fel. A mikrobiológus és a szepikus beteget ellátó klinikusok teammunkája elengedhetetlen a releváns mikrobiológiai minták levétele, a leletek interpretálása során. A helyi rezisztencia viszonyok és az antibiotikum-felhasználás elemzésével együttesen határozhatják meg azon antibiotikumok körét, amelyek biztonsággal választhatók a szepikus betegek empirikus terápiájára.

The incidence of sepsis is increasing worldwide, but recognition and diagnosis are difficult in absence of specific symptoms. Early detection of the pathogen and initiation of effective antimicrobial therapy is very important for the favorable outcome of the disease. Nowadays, due to the advent of multidrug-resistant pathogens, monitoring of surveillance cultures of high-risk groups, including septic patients, and detection of colonization for appropriate infection control measures are of particular importance. A rapid and accurate microbiological diagnosis is also required when nosocomial infection occurs in patients requiring longer treatment. The teamwork of the microbiologists and clinicians treating septic patients is essential in relevant microbiological sampling and interpreting findings. Together with an analysis of local resistance conditions and antibiotic use, they can determine the range of antibiotics that can be safely selected for empirical therapy in septic patients.

BEVEZETÉS

A világon 20-30 millióra tehető évente a szepszisben megbetegedettek száma, akik közül 6-9 millióan halnak meg a betegség következtében [1]. A kórkép előfordulási gyakorisága világszerte nő, az USA-ban végzett vizsgálatok szerint az incidencia évente 1,5 %-kal emelkedik [2]. A növekedés okai szer-teágazók. A fejlett országokban főként a népesség előregedeése, a magas kockázatú beavatkozások, az eszközhasználat

számának emelkedése, a multirezisztens kórokozók (MRK) szelektálódása és terjedése játszik vezető szerepet. Magyarországon a kezelőorvosok 200-400 esetet jelentenek 100 ezer lakosra számítva szepszis diagnózissal [3]. A szepszis hátterében lévő okok közül leggyakoribb a pneumónia, mely a nemzetközi statisztikák szerint körülbelül 50%-ban felelős a kórké- pért. Ezt követik az intraabdominalis infekciók, a bőr- és lég- részfertőzések, illetve a primer véráram-infekciók. A kórokozók- kat tekintve különösen magas halálozással járnak a Staphylo- coccus aureus és a multirezisztens Gram-negatív baktériumok okozta fertőzések, illetve a Candida infekciók okozta szepszi- sek [3]. A multimorbid betegek számának növekedése, a diag- nózis késedelmes felállítása és a késve megkezdett kezelés mind hozzájárul a magas halálozáshoz [4]. A szepszis kórházi halálozása 30-60%, amivel a fertőzések okozta betegségek mortalitásában első helyen áll. Mindezek miatt a nemzetközi szepszis deklaráció célja: 2020-ra a túlélés 10%-os növelése a 2012-es adatokhoz képest, melynek eszközei a megelőzés, a korai felismerés, a hatékony kezelés és az utánkötés [5].

A kórkép felismerése és diagnosztikája a specifikus tünetek és megfelelő koncepció hiányában nehéz. Több mint száz évvel ezelőtt, 1904-ben Sir William Osler a „Modern orvoslás evolúciója” című híres tankönyvében a következőket írta a kór- képről: „Néhány eset kivételével úgy tűnik, hogy a beteg inkább szervezetének a fertőzésre adott reakciója következtében hal meg, mintsem magától a fertőzéstől” [6]. 2016 márciusában a Nemzetközi Szepszis és Szepikus Shock Konszenzus Kon- ferencián született meg a „Sepsis-3”-ként ismertté vált definíció: A szepszis a szervezet fertőzésre adott válaszreakciójának zavara okozta, életet veszélyeztető szervi funkciózavarral járó állapot [7].

A SEPSZIS SPECIFIKUS TÜNETEK NÉLKÜLI IDŐFAKTOROS MEGBETEGEDÉS

A szepszis egy súlyos időfaktoros betegség specifikus tüne- tek nélkül. Sok klinikai és laboratóriumi tünet van, amelyek külön-külön értékelve nem, de együttesen mindenképpen meg- felelhetnek szepszisnek, vagyis a tünetek komplex értékelésé- nek van kiemelt jelentősége. Ilyenek pl. a kóros testhőmérsék- let, a szapora szív működés, a légzési nehezítettség, alacsony vérnyomás, a vizelet mennyiségének csökkenése, a rossz köz- érzet, általános gyengeség, tudatzavar, esetleg hasmenés. Mindehhez társulnak bizonyos laboratóriumi paraméterek, melyeket nagyon fontos annak tudatában értékelni, hogy emel- kedésük megerősítheti, de hiányuk nem minden esetben zárja ki a szepikus megbetegedést. A helyes értékeléshez ismerni kell az egyes biomarkerek használhatóságát a szepszis diag-

nosztikájában. Ezt szemlélteti az 1. ábra, mely 233, szepszis gyanúval kezelt beteg eredményeinek értékelése alapján készült [8].

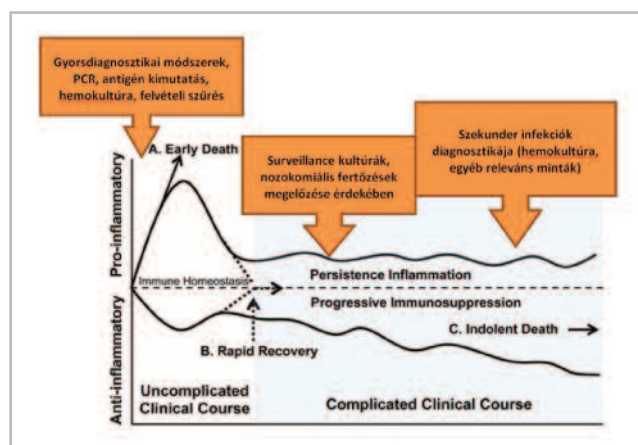
Biomarker	Cut-off érték	Szenzitivitás %	Specifititás %	Pozitív prediktív érték %	Negatív prediktív érték %
Laktát (mmol/L)	>2,5	25,0	97,5	81,0	75,1
PCT (ng/ml)	>2	74,0	81,1	63,2	88,4
CRP (mg/L)	>10	75,7	56,2	37,0	89,2

1. ábra
A hazai gyakorlatban használatos szepszis biomarkerek jellemzői

Jelen vizsgálat is megerősíti azt a tényt, hogy az általánosságban használt biomarkerek között nincs olyan, amelyiknek a vizsgálata önmagában elegendő lenne, ezért célszerű a kombinálásuk, illetve kinetikájuk követése. Nem szabad figyelmen kívül hagyni azt sem, hogy a negatív prediktív értékek 90% alattiak, vagyis a normál tartományban lévő értékekre alapozva sem negálhatjuk biztonsággal a szepszis diagnózisát. További kutatások folynak egyéb laboratóriumi markerek irányában, melyek javíthatják a szepszis korai felismerését [9].

A MIKROBIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK HELYE ÉS SZEREPE A SEPSZIS DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

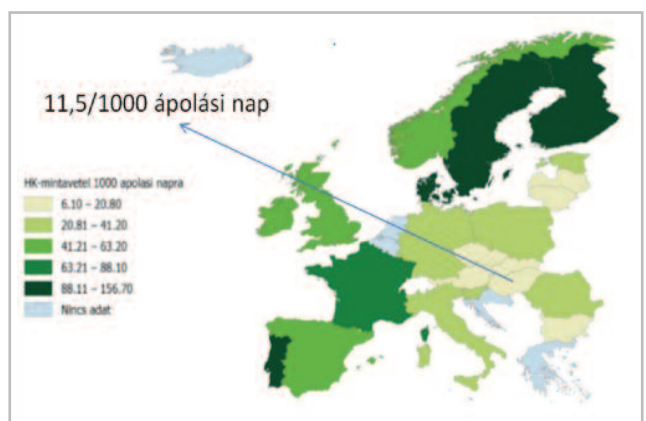
A szervezet fertőzésre adott immunválaszának mechanizmusát tünteti fel a 2. ábra. A kezdeti proinflammatorikus citokinok termelését kompenzatorikus mechanizmusok követik a gyógyulás érdekében. Ha ez elmarad és a folyamat perzisztál, akkor a celluláris immunválasz összeomlásának jeleként következményes immunszuppresszió figyelhető meg. Mindez kedvez a másodlagos fertőzések kialakulásának. Emiatt nemcsak a kórkép kezdetén, az etiológiai ágens tisztázása céljából fontos a mikrobiológiai vizsgálatok elvégzése, hanem a folyamat előrehaladtával, a szekunder infekciók felderítésére is. Mindezen túl napjainkban a multirezisztens kórokozók elszaporodása miatt szükségessé vált a felvételi szűrővizsgálatok



2. ábra
A szepszis során szükséges mikrobiológiai mintavételezések ideje

elvégzése is, különösen másik intézményből történő átvétel vagy intenzív osztályos felvétel, illetve ismert MRK hordozás esetén. Ugyancsak elengedhetetlen az intenzív ápolásban részesülők, közülük is legfőképp a lélegeztetett betegek heti gyakorisággal vett surveillance kultúráinak vizsgálata.

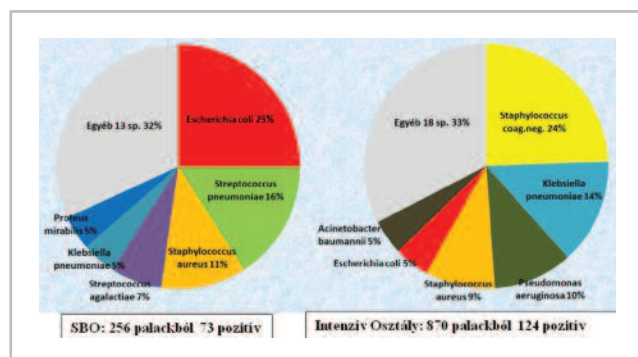
A korai halálozás szempontjából a gyors mikrobiológiai diagnosztika lehet fontos befolyásoló tényező. Magára a lehetséges kórokozóra fókuszáló antigén kimutatáson alapuló tesztek, PCR alapú vizsgálatok mellett a hemokultúra vételének van a legnagyobb jelentősége, mely gold standard a véráramfertőzések diagnosztikájában. A kórokozók a láz vagy hidegrázás előtt kb. egy órával jelennek meg a vérben. Mennyiségük felnőttnél kevesebb mint 10 telepképző egység mlként, gyerekeknél e feletti. Az alacsony kórokozó szám miatt minimum két pár palack vétele optimális. A 20-20 ml vért perifériás vénából általában 20-30 perces időközönként kell venni, a hidegrázás, borzongás alatt [10]. Az érpályában lévő góc, pl. endocarditis esetén kevésbé fontos a lázgörbéhez igazítani a mintavételt, hiszen a bacteraemia folyamatos. A perifériás vér mellett párhuzamosan minden intravazális katéterből is vegyünk vért, amelyek 48 óránál régebben kerültek behelyezésre, a műanyag eszköz használatával összefüggő infekciók felderítése érdekében. Alapszabály az antimikrobás kezelés előtti mintavétel, de ha korábban antibiotikum terápia indult, mindig a következő dózis beadása előtt vegyünk mintát és használjunk antibiotikum abszorbenst tartalmazó palackot. Az eredményesség legfontosabb tényezői a levett vér mennyisége, az elegendő számú palack és az aszeptikus technika betartása a mintavétel során [11]. A helyesen levett hemokultúra-vizsgálat pozitivitása eltérő a különböző kórkép csoportokban: endocarditisben 53-99%, pneumoniában 25-30%, lázas neutropéniában 10-20%, hasúri infekcióban 30-40% közötti [12]. A kórházi ellátás egyik minőségi indikátora az ápolási napokra vonatkoztatott hemokultúraszám. Alacsony mintavételi szint mellett kérdéses a véráramfertőzések megfelelő felismerése. A magyarországi átlag 11,5/1000 ápolási nap, mely a legalacsonyabbak közé tartozik az Európai Unió tagországai között (3. ábra). A diagnosztikában legtöbb hemokultúrát használó tagországok ennek tízszeres mennyiségét vizsgálják. A hemokultúra mintavételi hajlandóság



3. ábra
Az Uniós tagországok ápolási napokra vonatkoztatott hemokultúra mintavételi gyakorisága

javítása óriási jelentőségű a szepszis kóroki tényezőjének igazolásában és megvalósítása nem tűr halasztást.

A hemokultúrából izolált kórokozók összetétele nagyban függ a kórkép típusától, illetve attól, hogy területen szerzett, vagy nozokomiális infekcióban szenved-e a beteg. A 4. ábra mutatja a győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Sürgősségi Betegellátó Osztályán (SBO) és a Központi Anaeszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztályán (KAITO) 2019 első félévében szepszis gyanújával kezelt betegek hemokultúráiból kitenyészett kórokozók megoszlását. Az SBO-n jelentkező betegeknek a vezető kórokozók a területen szerzett fertőzések első számú okozói: az *Escherichia coli*, a *Streptococcus pneumoniae* és a *Staphylococcus aureus*. Ezzel szemben az Intenzív Osztályon elsősorban a hosszabb ápolási idő alatt létrejövő másodlagos infekciók jellegzetes kórokozóit láthatjuk. Így a műanyag eszközök használatával összefüggő, biofilm képzésére képes kórokozók jelennek meg, mint a koaguláz-negatív *staphylococcus*ok, vagy a lélegeztetéssel összefüggő pneumónia okozói, mint a *Pseudomonas aeruginosa* és a *Klebsiella pneumoniae*. A multirezisztens kórokozók közül az SBO-n felvett, véráramfertőzésben szenvedő betegek közül 3 betegnél methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) infekciót azonosítottunk, az Intenzív Osztályon 4 betegnél multirezisztens Gram-negatív kórokozót.



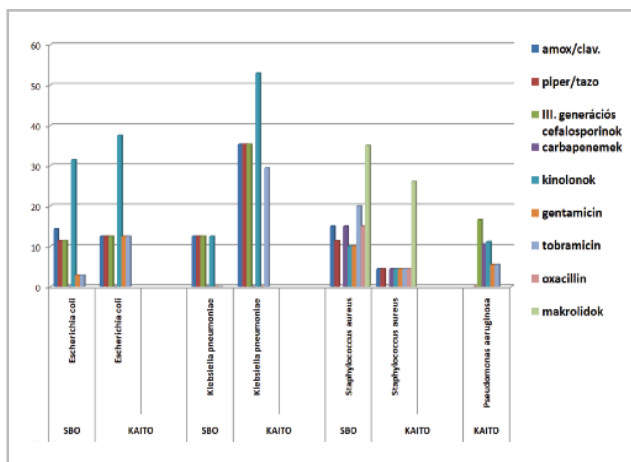
4. ábra
A septicus betegek kórokozóinak eltérő megoszlása a betegellátó osztály szerint

A multirezisztens kórokozók számának emelkedése és a hatékony infekciókontroll intézkedés mielőbbi meghatározása szükségessé tette a multirezisztens kórokozók kimutatását biztosító felvételi szűrővizsgálatok bevezetését Magyarországon [13]. Ennek jogszabályi háttere a 20/2009. (VI. 18.) EüM rendelet az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről, e tevékenységek szakmai minimumfeltételeiről és felügyeletéről. A jogszabályban foglaltaknak eleget téve a Petz Aladár Megyei Oktató Kórházban szűrésre kerülnek az ismert MRK hordozók, illetve az intenzív osztályra felvételre kerülő összes beteg. A szűrővizsgálatoknak éppúgy, mint a heti rendszerességgel vett surveillance kultúráknak a költséghatékonyágát nemzetközi tanulmányok igazolják [14]. Az MRK kolonizáció mértékét Európában 7%-nak találták 13 tanulmány meta-analízise alapján, azon betegek körében, akik a kolonizációt az intenzív osztályos ellátás során szenvedték el. A betegek átlagban 11 nap bennfekvés után kolonizálódtak, melynek követ-

keztében átlagban 9 nappal lett hosszabb az ápolási idejük. A páciensek rizikóját MRK infekcióra 50-szer nagyobbak találták a nem kolonizáltakhoz viszonyítva. Az infekciós tünetek a kolonizációt átlagban 5,9 nappal követték [14].

A MIKROBIOLÓGIAI LABORATÓRIUM SZEREPE A HELYES EMPIRIKUS ANTIBIOTIKUM MEGVÁLASZTÁSÁBAN

A szepszis kimenetelének egyik meghatározó tényezője a hatékony antibiotikum kezelés minél korábbi indítása. Súlyos infekcióban olyan szert kell választani, amely 90-95%-os valószínűséggel hatékony lesz. A megengedett legmagasabb napi dózis alkalmazása indokolt. A hatástalan kezdő terápia későbbi korigálása nem állítja vissza az elrontott túlélési esélyt. Az optimális antibiotikum választáshoz ismerni kell a helyi rezisztencia viszonyokat, mégpedig a betegellátó osztályok szintjén. Ehhez az adatokat a mikrobiológiai laboratórium szolgáltatja, éppúgy, ahogy az egyes MRK kórokozók előfordulási gyakoriságát is. Az adatok elemzése alapján kell meghatározni a helyi empirikus antimikrobás protokollt. A korszerű antibiotikum-használat érdekében fontos az antibiotikum stewardship módszertanának a követése, melynek célja a klinikai eredmény optimalizálása mellett minimálisra csökkenteni az antibiotikum-alkalmazás káros mellékhatásait [15]. Az 5. ábra példaként azt mutatja be, hogy a véráramfertőzések gyakori kórokozóinak rezisztencia értékei mennyire eltérők még egy intézményen belül is, attól függően, hogy mely osztály adatait szemléljük. A leginkább szembetűnő a *Klebsiella pneumoniae* magasabb rezisztenciája az amoxicillin/klavulánsav, a III. generációs cefalosporinok, valamint a piperacillin/tazobaktam antibiotikumok vonatkozásában, mely a multirezisztens *klebsiella* törzsek gyakoribb előfordulásának köszönhető. Megfigyelhető a magas kinolon rezisztencia a többi baktérium esetében is, mely magyarországi sajátosság, a kinolon típusú antibiotikumok túlhasználatának eredménye. Érdekes adat továbbá, hogy az intézményben a vizsgált időszakban véráramfertőzés során MRSA jelenlétére



5. ábra
A sürgősségi és központi intenzív osztály hemokultúra izolátumainak összehasonlítása a rezisztencia százalékos előfordulása alapján (2018-2019 év 1. félév)

gyakrabban kell számítani az SBO-n, mint az intenzív osztályon. Az MRSA tényét az oxacillin rezisztencia mutatja.

MEGBESZÉLÉS

Napjainkban a sepszist egy komplex szindrómának tartjuk, melynek fő jellemzője az immunhomeosztázis zavara, mely szervi funkciózavart okozva súlyos kórképet eredményez. A kórállapot emelkedő előfordulási gyakorisággal és széles határok között mozog, de magas halálozási aránnyal jellemezhető. A szepszises betegek életkilátásait javítja a gyors felismerés, a gyors diagnosztika, a hatékony ellátás, melynek része a meg-

felelő empirikus antibiotikum terápia és a fertőzés góciának eliminálása. Mindehhez elengedhetetlen a beteg ellátásában résztvevő klinikusok, a társszakmák művelői, köztük a mikrobiológusok teame munkája a szepszises beteg ellátásában. A feltételek biztosításához szükséges a magyarországi mikrobiológiai diagnosztika korszerűsítése. Fel kell készíteni a laboratóriumokat a legkorszerűbb gyorsdiagnosztikai vizsgálatok végzésére és mindezt a tevékenységet a betegellátás közvetlen közelében kell megvalósítani. Ezáltal tudunk megfelelni a mai kor követelményei szintjén Sir William Osler bölcseszavának: Listen to your patients, they are telling you the diagnosis." A beteg alapos megfigyelése vezet a helyes diagnózishoz.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Fkeischmann C, Scherag A, Adhikar NK et al.: Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations, *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, vol. 193(3), pp. 259-272.
- [2] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care, *Crit Care Med*, 2001, vol. 29(7), pp. 1303-1310.
- [3] Ludwig E, Jorgensen L, Gray S, Munson S, Chou K, Gutterman EM: Pneumococcus, illetve bármely kórokú pneumonia, meningitis és septicaemia miatti hospitalizáció és halálozás Magyarországon – egy retrospektív értékelés eredménye (2006–2011). *Orv Hetilap*, 2014, 155, pp. 1426-1436.
- [4] Rhee S, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, Anderson DJ, Warren DK, Dantes RB, Epstein L, Klompas M: Prevalence, underlying causes, and preventability of sepsis-associated mortality in US Acute Care Hospitals, 15 febr. 2019, [Online]. [Megtekintve 2019. 12. 26.]
- [5] "https://www.worldsepsisday.org › declaration".
- [6] Hommes TJ, Wiersinga WJ, van der Poll T: The host response to sepsis, in *Intensive Care Medicine*, Heidelberg, Springer, 2009, p. 39.
- [7] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA*, 2016, vol. 315, p. 801–810.
- [8] Linder A, Christensson B, Herwald H, Björck L, Akesson P: Heparin-Binding Protein: An Early Marker of Circulatory Failure in Sepsis, *Clin Infect Dis*, 2009, no. 49, pp. 1044-1050
- [9] Kojic D, Siegler BH, Uhle F, Lichtenstem C, Nawroth PP, Weigand MA, Hofer S, Brenner T: Are there new approaches for diagnosis, therapy guidance and outcome prediction of sepsis? *World J Experiment Med*, 2015, vol. 5, pp. 50-63
- [10] Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP: Detection of bloodstream infections in adults: How many blood cultures are needed? *J. Clin. Microbiol*, 2007, vol. 45, pp. 3546-3548
- [11] Orvosi mikrobiológiai Szakmai Kollégium, Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a véráram infekciók mikrobiológiai diagnosztikájára, 2006.
- [12] Bourbeau PP, Foltzer M: Routine incubation of BacT/ALERT FA and FN blood culture bottles for more than 3 days may not be necessary. *J Clin Microbiol*, 2005, vol. 43, pp. 2506-2509
- [13] Iván MÁ, Vásárhelyi B, Kristóf K: Perspektívák a nozokomiális infekciók mikrobiológiai diagnosztikájában, *IME*, 9, pp. 41-44, 2015.
- [14] Detsis M, Karanika S, Mylonakis E: Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization With Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Critical Care Medicine*, pp. 705-714, 2017.
- [15] Knausz M, Babarczy B, Szabó A, Hegyi T, Nédó E: A fekvőbeteg-ellátásra vonatkozó antimikrobás szer helyes alkalmazás (stewardship) módszertani útmutató. Állami Egészségügyi Ellátó Központ Budapest, 2018.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. Horváth Judit 2013-ban szerzett általános orvosi diplomát a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. A győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórházban kezdte el a

rezidensképzést orvosi mikrobiológiából. Az alapképzés befejezése után jelenleg a Sürgősségi Betegellátó Osztály oxológia és sürgősségi orvostan szakorvos jelöltje. A kórház sepszis hálózathoz történő csatlakozása során a téma felelőse lett.

Dr. Knausz Márta bemutatása jelen lapszámunk 24. oldalán olvasható.