

# Infekce krevního řečiště

Pavel Dřevínek

Ústav lékařské mikrobiologie

# Základní dělení IKŘ

**Primární IKŘ** = stav, kdy je infekce v samotném krevním řečišti

- infekční endokarditidy
- endarteritidy, tromboflebitidy
- spojené s používáním cévních katétrů

23.11.2023

Dr. Vaniš: Úvod do nosokomiálních infekcí, katetrové infekce, ranné infekce, nosokomiální a ventilátorové pneumonie

## **Sekundární IKŘ**

- pneumonie
- pyelonefritis
- ranné infekce
- ...

# Pojem sepse

life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection

život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená nepřiměřenou, dysregulovanou odpovědí hostitelského organismu na infekci

Definice Sepsis-3, 2016

Sepse, pokud není včas rozpoznána a léčena, je primární příčinou úmrtí na infekci

# Pojem sepsy

Definice Sepsis-1, 1992  
SIRS z důvodu infekce

## Box 1. SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

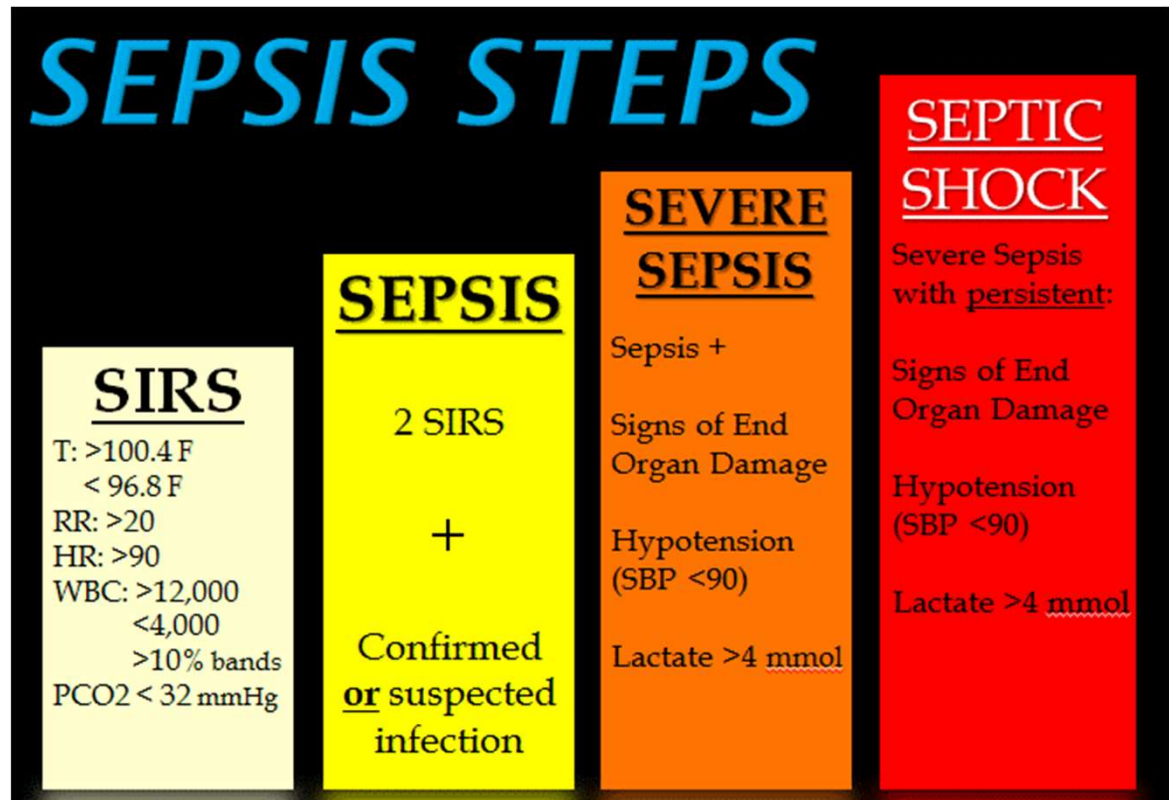
Two or more of:

Temperature  $>38^{\circ}\text{C}$  or  $<36^{\circ}\text{C}$

Heart rate  $>90/\text{min}$

Respiratory rate  $>20/\text{min}$  or  $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mm Hg}$  (4.3 kPa)

White blood cell count  $>12\,000/\text{mm}^3$  or  $<4000/\text{mm}^3$   
or  $>10\%$  immature bands



# Pojem sepse

Definice Sepsis-2, 2003

doplněné o výčet  
diagnostických kritérií

včetně alterace vědomí,  
otoků, pozitivní bilance  
tekutin, hyperglykémie atd.

Infection<sup>a</sup>

Documented or suspected *and* some of the following<sup>b</sup>:

General parameters

Fever (core temperature  $>38.3^{\circ}\text{C}$ )

Hypothermia (core temperature  $<36^{\circ}\text{C}$ )

Heart rate  $>90$  bpm or  $>2$  SD above the normal value for age

Tachypnea:  $>30$  bpm

Altered mental status

Significant edema or positive fluid balance ( $>20$  ml/kg over 24 h)

Hyperglycemia (plasma glucose  $>110$  mg/dl or  $7.7$  mM/l) in the absence of diabetes

Inflammatory parameters

Leukocytosis (white blood cell count  $>12,000/\mu\text{l}$ )

Leukopenia (white blood cell count  $<4,000/\mu\text{l}$ )

Normal white blood cell count with  $>10\%$  immature forms

Plasma C reactive protein  $>2$  SD above the normal value

Plasma procalcitonin  $>2$  SD above the normal value

Hemodynamic parameters

Arterial hypotension<sup>b</sup> (systolic blood pressure  $<90$  mmHg, mean arterial pressure  $<70$ ,  
or a systolic blood pressure decrease  $>40$  mmHg in adults or  $<2$  SD below normal for age)

Mixed venous oxygen saturation  $>70\%$ <sup>b</sup>

Cardiac index  $>3.5$  l min<sup>-1</sup> m<sup>-2c,d</sup>

Organ dysfunction parameters

Arterial hypoxemia ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$ )

Acute oliguria (urine output  $<0.5$  ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> or  $45$  mM/l for at least 2 h)

Creatinine increase  $\geq 0.5$  mg/dl

Coagulation abnormalities (international normalized ratio  $>1.5$  or activated partial  
thromboplastin time  $>60$  s)

Ileus (absent bowel sounds)

Thrombocytopenia (platelet count  $<100,000/\mu\text{l}$ )

Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin  $>4$  mg/dl or  $70$  mmol/l)

Tissue perfusion parameters

Hyperlactatemia ( $>3$  mmol/l)

Decreased capillary refill or mottling

# Pojem sepse

život ohrožující **orgánová dysfunkce** způsobená nepřiměřenou, **dysregulovanou odpovědí** hostitelského **organismu** na infekci

dnešní sepse (sepsc-3) odpovídá těžké sepsi (sepsc-1), tzn. odlišuje sepsi od nekomplikované infekce IKŘ

## Klinická kritéria: SOFA (sequential organ failure assessment)

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score<sup>a</sup>

System	Score				
	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b>					
Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
<b>Coagulation</b>					
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Liver</b>					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
<b>Cardiovascular</b>					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>	
<b>Central nervous system</b>					
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d			<500	<200	



neexistuje standardizovatelný diagnostický test sepse

# Mikrobiologická diagnostika

Hemokultivace

Molekulární postupy

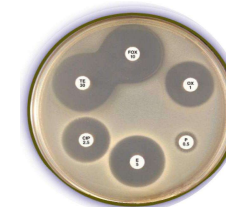
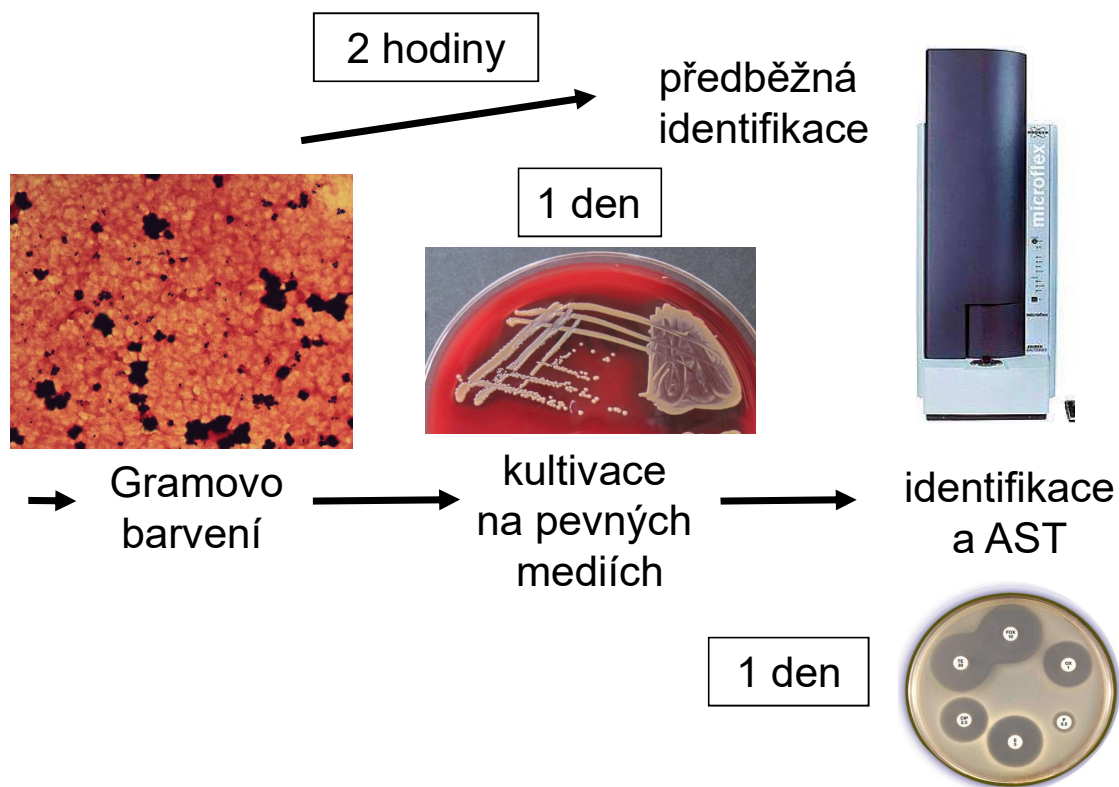


# Hemokultivace



1- 3 dny  
pozitivní

negativní  
5 dní





# Jaké vlastnosti by měla mít ideální dg. metoda

- levná
- spolehlivá
- rychlá (až ultrarychlá)
- neovlivněná antibiotickou léčbou
- rozlišující nález patogena od kontaminace
- s informací o vhodné ATB léčbě

## **Co na to hemokultivace:**

ano

citlivost jen 50 %

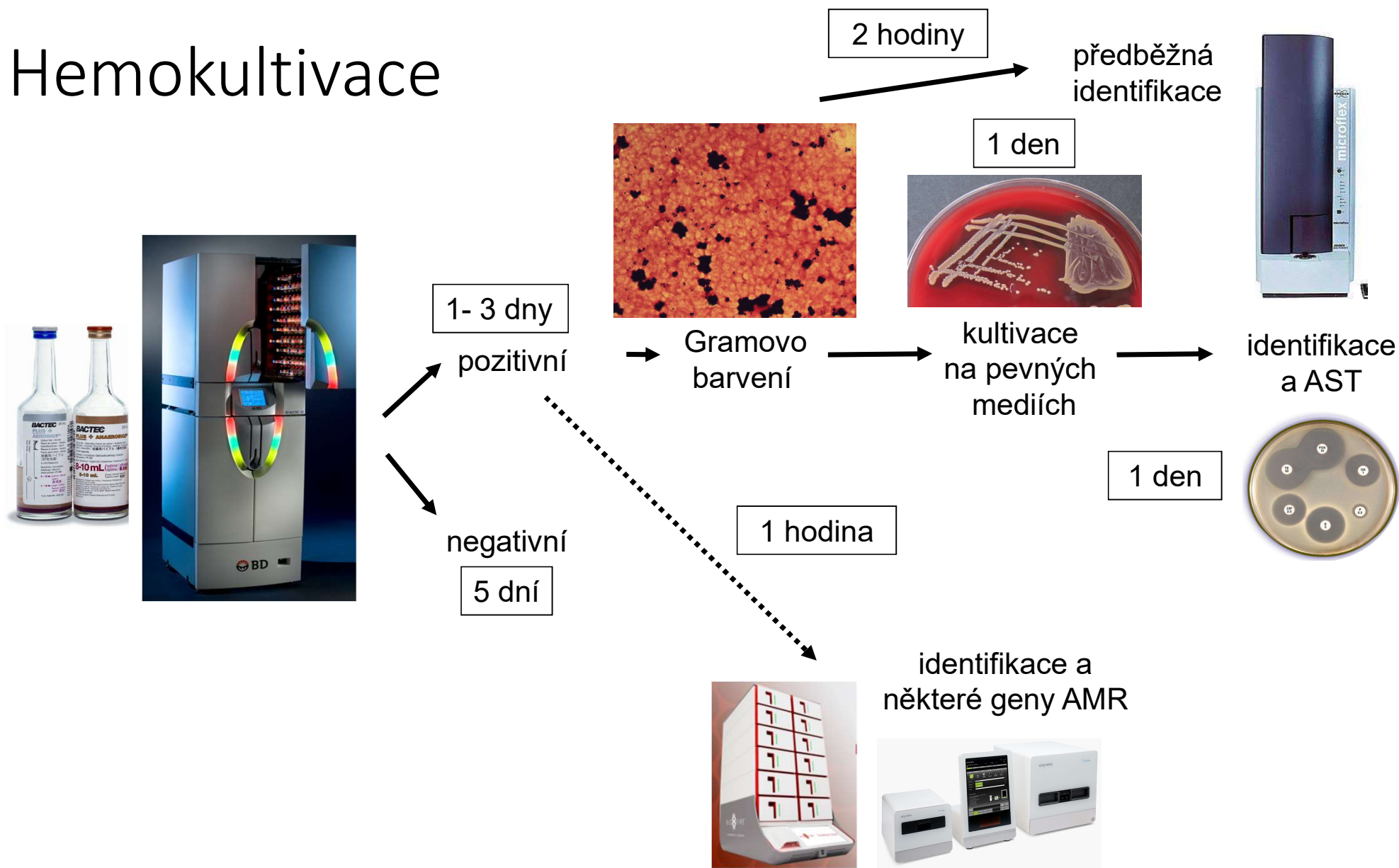
trvá desítky hodin

je jistě tím ovlivněná (x resins)

to není přímočaré

až po provedení AST ... anebo ...

# Hemokultivace



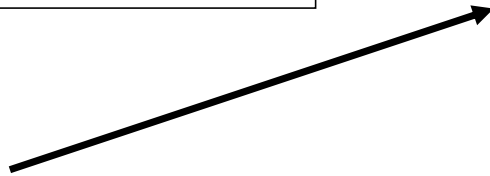
# 43 cílů

Tabulka 2. Analyty detekované testem BioFire BCID2 Panel

Grampozitivní bakterie				
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Streptococcus</i> spp.		
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B)		
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A)		
Gramnegativní bakterie				
Komplex <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i>		<i>Enterobacterales</i>		
<i>Bacteroides fragilis</i>		Komplex <i>Enterobacter cloacae</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i>		<i>Escherichia coli</i>		
<i>Neisseria meningitidis</i> (opouzdřená)		<i>Klebsiella aerogenes</i>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Klebsiella oxytoca</i>		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		Skupina <i>Klebsiella pneumoniae</i>		
		<i>Proteus</i> spp.		
		<i>Salmonella</i> spp.		
		<i>Serratia marcescens</i>		
Kvasinky				
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>		
<i>Candida auris</i>	<i>Candida parapsilosis</i>			
<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida tropicalis</i>			
Geny antimikrobiální rezistence				
CTX-M	KPC	<i>mecA/C</i>	NDM	<i>vanA/B</i>
IMP	<i>mcr-1<sup>a</sup></i>	<i>mecA/C</i> a MREJ (MRSA)	OXA-48-like	VIM

# Molekulární metody

10 hodin (intenzivních)



širokospektré PCR (gen 16S rRNA)  
+ Sangerovo sekvenování



## Využití 16S na různý materiál

	Srdeční chlopně	Kloubní punktáty	krev JIP
Vzorků celkem	75	230	476
Vzorků pozitivních	55	135	186
Vzorků pozitivních kultivačně a PCR	11	73	87
Vzorků pozitivních jen PCR	44	59	73
Vzorků pozitivních jen kultivačně	0	3	26
Přidaná diagnostická hodnota PCR (% ze všech vzorků)	56 %	19 %	7 %
Falešná negativita PCR (% ze všech vzorků)	0 %	2 %	7 %

# Molekulární metody

10 hodin (intenzivních)

širokospektré PCR (gen 16S rRNA)  
+ Sangerovo sekvenování



3,5 hodiny

multiplex PCR a T2MR



# T2MR a „ESCAPE“

- skupina šesti virulentních a rezistentních bakterií (u T2MR je namísto *E. coli* v akronymu *Enterobacter*)
- nozokomiální infekce
- mohou utéct běžné ATB terapii kvůli svému MDR fenotypu

<i>Escherichia coli</i>	E (Ec)
<i>Staphylococcus aureus</i>	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	K
<i>Acinetobacter baumannii</i>	A
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	P
<i>Enterococcus faecium</i>	E



# Jaké vlastnosti by měla mít ideální dg. metoda

- levná
- spolehlivá
- rychlá (až ultrarychlá)
- neovlivněná antibiotickou léčbou
- rozlišující nálezný patogena od kontaminace
- s informací o vhodné ATB léčbě

Co na to molekulární postupy:

ne

lepší než hemokultivace

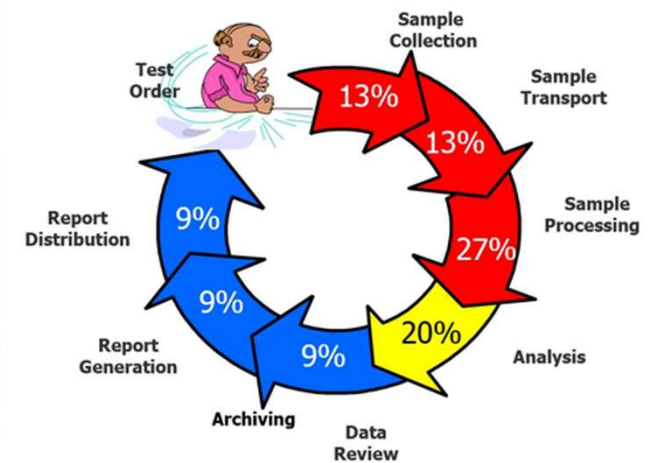
snad ano

ano

ano i ne

ne

80% Process Related to Front and Back End



místa odběrů krve

mikrobiologická laboratoř





Zpět k hemokultivaci

# Hemokultivace

Zlatý standard mikrobiologické diagnostiky sepsí (infekcí krevního řečiště)

Odebrat	Tradiční postup	Nový postup
<i>Jaký materiál</i>	krev (a předtím stěr z kůže)	krev ---
<i>V jakém okamžiku</i>	při vzestupu teploty	při podezření na infekci
<i>V jakém uspořádání</i>	"párové hemokultury" <b>2x až 3x dvě lahvičky</b>	Jeden jediný odběr <b>1x čtyři až šest lahviček</b>

jedna hemokultura ≠ jedna lahvička

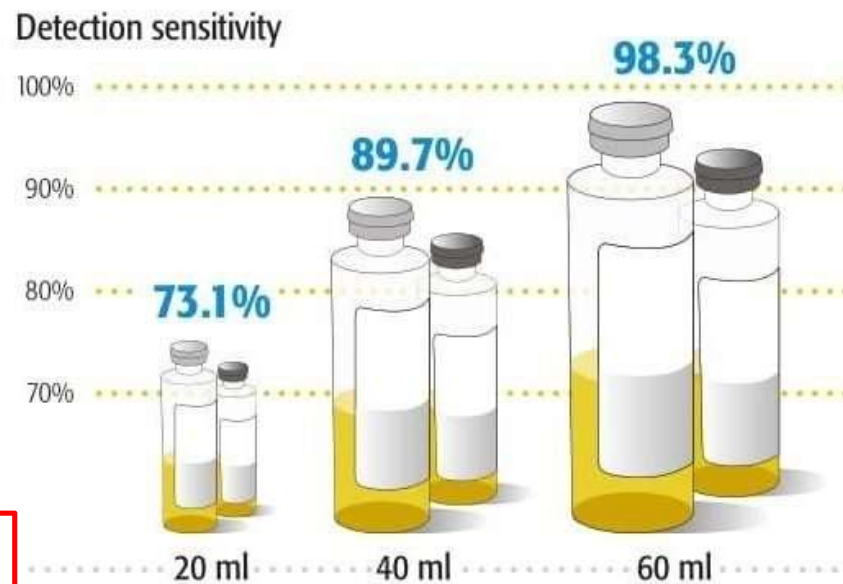
jedna hemokultura = set lahviček odebraný v daný okamžik,  
resp. všechny lahvičky odebrané v rámci diagnostiky septické příhody

Odběr dostatečného množství krve  
- zásadní pro navýšení senzitivity vyšetření

v 1 mL krve je pouze 1 až 10 bakterií

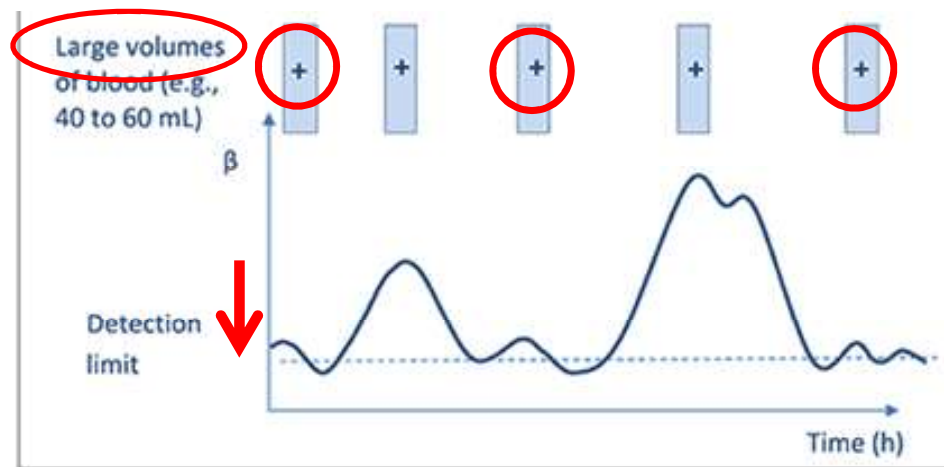
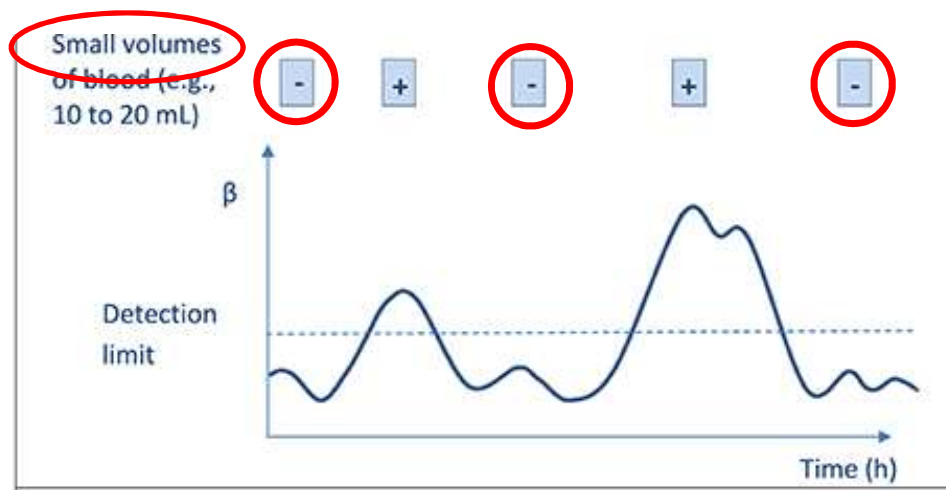
Žádoucí objem krve: 40 až 60 mL

Odběr jen jedné jediné lahvičky je k ničemu



*Lee et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? 2007.*

Odběr dostatečného množství krve  
- zásadní pro navýšení senzitivity vyšetření

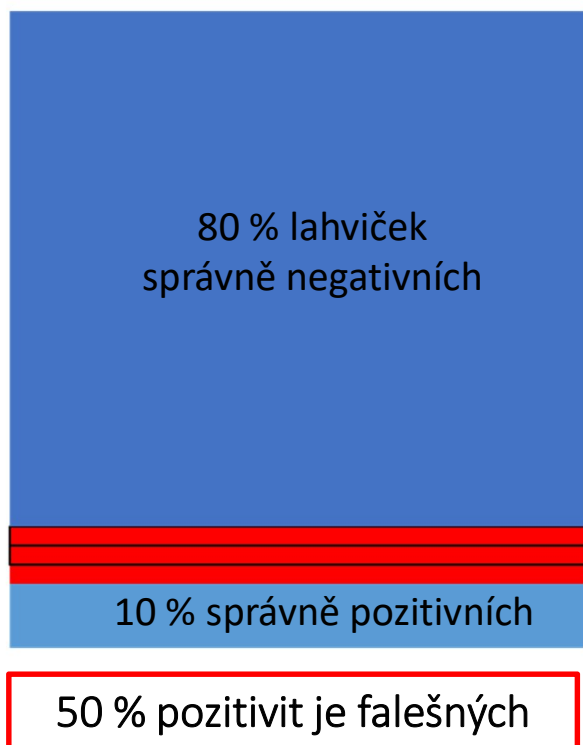


Intermittentní bakterémie po dobu kratší  
než 24 hodin je výjimečná

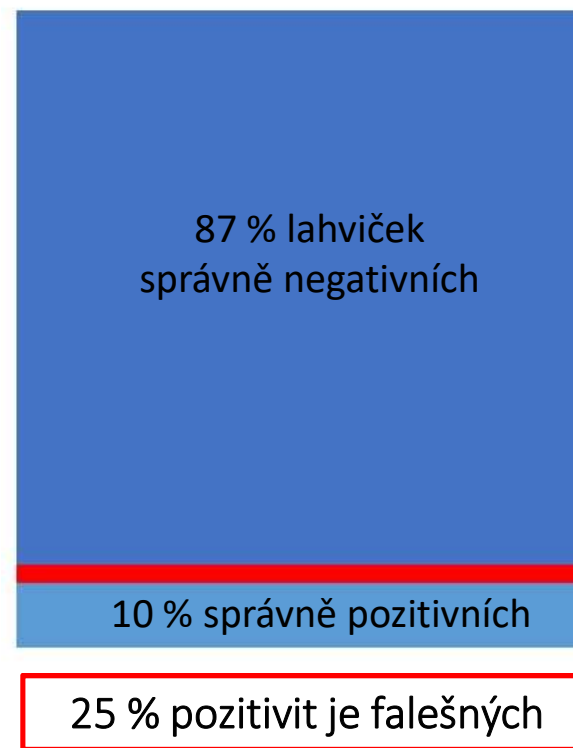
Jednorázový odběr (single sample strategy)  
- zásadní pro navýšení specifity vyšetření

**Běžné kontaminanty:** koaguláza negativní stafylokoky, *Corynebacterium* spp., *Micrococcus* spp., *Bacillus* spp., *Cutibacterium acnes*.

„párové odběry“ 3x za sebou



Jediný odběr



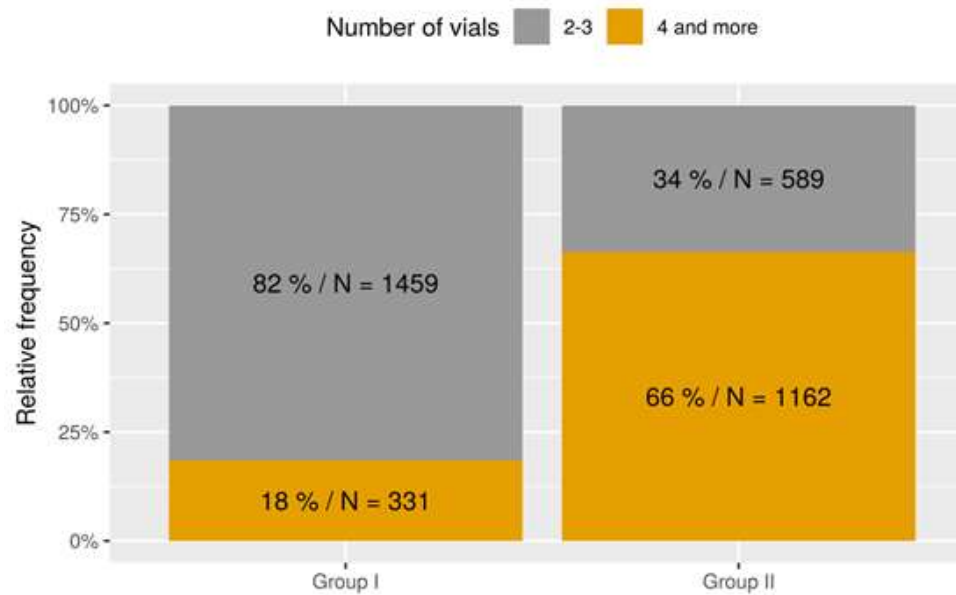
kontaminace 3 %

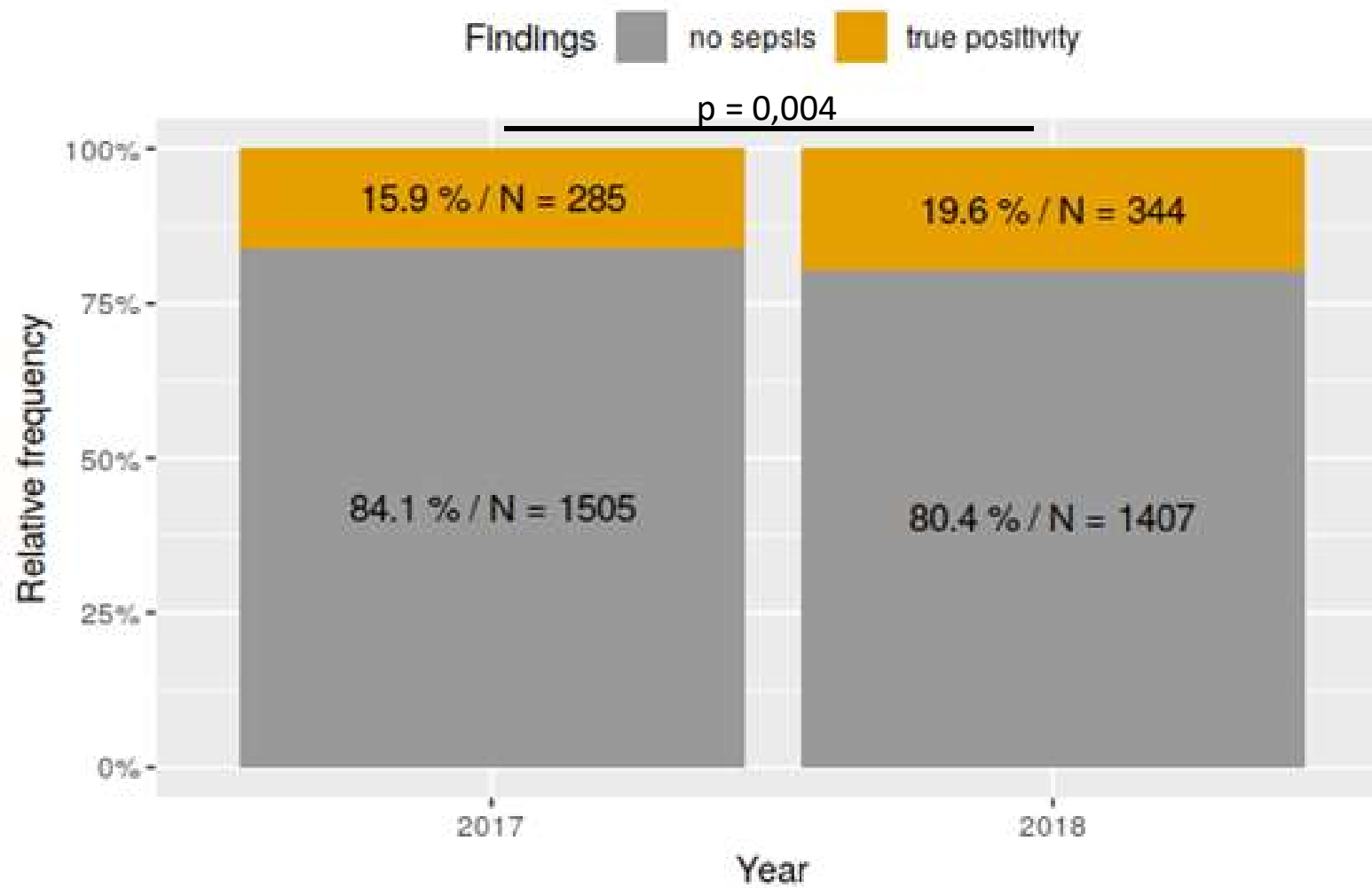
kontaminace 3 %

kontaminace 3 %

Jednorázový odběr (single sample strategy)  
.... ve FNM

	leden až červen 2017	říjen 2017 až duben 2018
# hemokultur (%)	1790	1751
# 2 až 3 lahvičky na 1 hemokulturu	81.5 %	33.7 %
# 4 a více lahviček na 1 hemokulturu	18.5 %	66.3 %





# Praktické aspekty odběru hemokultury

- Dostatečné množství krve, tj. **40 až 60 ml krve** = 4 až 6 lahviček (každá po 10 mL)  
lahvičky naplnit celé (orientovat se podle stupnice na boku lahvičky)
- Aerobní a anaerobní lahvičky vždy **v poměru 1 : 1**; odebírat **aerobní lahvičky jako první** v pořadí
- Mykotickou lahvičku lze přidat k základnímu setu
- odběr z periferie
- co nejčasnější zahájení automatické inkubace krve



# Management septického stavu (z pohledu mikrobiologie)

- širokospektrá ATB léčba včas (do jedné hodiny od vzniku):
  - beta-laktam (karbapenem nebo piperacilin/tazobaktam nebo cefepim
  - + aminoglykosid (amikacin nebo gentamicin)
  - případně + klindamycin (nebo linezolid) při produkci toxinu
- hemokultivace
  - + případně molekulární diagnostika

# Infekční endokarditida

- predisponující faktory: náhrada chlopně, kardiostimulátor, iv. narkomani, revmatická horečka
- hemokultivace (opakovaně)
- echokardiografie (transezofageální)

## Vyvolavatelé:

*S. aureus*, streptokoky (viridující), enterokoky, HACEK, nekultivovatelné (*bartonella*, *coxiella*), kandidy

HACEK: *Haemophilus aphrophilus* (dnes *Aggregatibacter*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*



Kingella Kingae