



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



KLINIKA INFEKČNÍCH NEMOCÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE NA BULOVCE

**Dana Bambulová**

**Výskyt a charakteristiky infekční endokarditidy  
v České republice**

*Incidence and characteristics of infective  
endocarditis in Czech Republic*

Diplomová práce

Praha, červen 2010

Autor práce: Dana Bambulová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Jiří Beneš, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika infekčních nemocí Fakultní nemocnice Na Bulovce**

Datum a rok obhajoby: 8. 6. 2010

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze, dne 1. 6. 2010

Dana Bambulová

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala doc. MUDr. Jiřímu Benešovi, CSc. za poskytnutí cenných rad a materiálů a odborné vedení při zpracovávání mé diplomové práce.

# Obsah

Obsah.....	4
Úvod.....	6
1. Obecná část.....	7
1.1 Definice infekční endokarditidy, terminologie.....	7
1.2 Epidemiologie.....	7
1.3 Rozdělení, formy nemoci.....	8
1.4 Patogeneze.....	10
1.5 Etiologie.....	11
1.5.1 <i>Streptokoky</i> .....	11
1.5.2 <i>Stafylokoky</i> .....	12
1.5.3 <i>Enterokoky</i> .....	12
1.5.4 <i>Gram-negativní bakterie</i> .....	13
1.5.5 <i>Houby</i> .....	13
1.6 Klinický obraz.....	14
1.7 Diagnostika.....	15
1.7.1. <i>Klinická diagnostika</i> .....	15
1.7.2. <i>Laboratorní vyšetření</i> .....	15
1.7.3. <i>Echokardiografie</i> .....	16
1.7.4. <i>Mikrobiologická diagnostika</i> .....	16
1.7.5. <i>Komplexní diagnostická kritéria</i> .....	19
1.8 Komplikace.....	19
1.9 Terapie.....	20
1.10 Prevence a profylaxe.....	21
2. Studie Endokarditidy 2007.....	23
2.1 Pracovní hypotéza.....	23
2.2 Materiál.....	23
2.3 Metodika.....	24
2.3.1 <i>Počet hemokultur u pacientů</i> .....	24
2.3.2 <i>Správnost postupu při odběru hemokultur</i> .....	24
2.3.3 <i>Provádění stěrů z kůže před odběrem hemokultur</i> .....	24

2.3.4	<i>Záchytnost hemokultur.....</i>	25
2.3.5	<i>Vliv etiologie na záchytnost hemokultur.....</i>	25
2.3.6	<i>Interpretace výsledků hemokultur.....</i>	25
2.4	Výsledky.....	26
2.5	Diskuze.....	30
	Závěr.....	34
	Souhrn.....	35
	Summary.....	37
	Seznam použité literatury.....	39
	Seznam příloh.....	40
	Přílohy.....	41

## Úvod

Ve své diplomové práci Výskyt a charakteristiky infekční endokarditidy v České republice jsem se zabývala studií Endokarditidy 2007, která si dala za cíl zjistit incidenci infekční endokarditidy v České republice, změny jejích charakteristik v porovnání s minulým desetiletím a také v porovnání se zahraničními studiemi.

Toto téma jsem zvolila proto, že studie svým rozsahem a náplní neměla v České republice obdoby a bylo pro mě velmi zajímavé a přínosné se na ní podílet. Dalším důvod bylo to, že infekční endokarditida je onemocnění velmi různorodé v klinickém obraze a skýtá v sobě kouzlo nutnosti integrace poznatků z oblasti infektologie, interního lékařství, mikrobiologie, kardiologie, intenzivního lékařství a dalších. Často se na diagnózu infekční endokarditidy nemyslí a přitom se s ní může setkat lékař, ať už bude pracovat v kterémkoli oboru medicíny.

Snahou mé práce je přinést poznatky především o mikrobiologické diagnostice infekční endokarditidy v České republice a interpretačních schopnostech lékařů nemocnic, které se na studii podílely.

# 1. Obecná část

## 1.1 Definice a terminologie

Infekční endokarditida je zánětlivé onemocnění endokardu způsobené různými druhy mikroorganismů. Nejčastější je postižení chlopní, patologický proces se však může nacházet také na nástěnném endokardu, endokardu septa srdečního, chlopenních protézách nebo elektrodách kardiostimulátoru.

*Relaps* endokarditidy je důsledkem nedostatečného vyléčení nemoci. Způsobuje jej stejný mikroorganismus, který byl původcem první ataky choroby.

*Recidiva* je vyvolána jiným kmenem a neznamena tudíž selhání předchozí léčby, ale trvalou predispozici ke vzniku choroby. <sup>(1)</sup>

## 1.2 Epidemiologie

Průměrná incidence infekční endokarditidy se dle literatury pohybuje v rozmezí 1,9 – 6,2 případů /100 000 obyvatel ročně.<sup>(2)</sup> V současné době incidence infekční endokarditidy začíná stoupat a s tímto trendem souvisí též změna klinického obrazu a etiologie infekční endokarditidy v porovnání s minulými desetiletími.

Před objevením antibiotik se medián věku nemocných infekční endokarditidou pohyboval v rozmezí 20 – 35 let a hlavním predispozičním faktorem bylo porematické postižení srdce. U osob starších 65 let se onemocnění vyskytovalo výjimečně ještě v 60. letech. Etiologickým agens byly ve většině případů viridující streptokoky. Převažující lokalizací patologického procesu byla mitrální chlopeň a choroba se nejčastěji vyznačovala subakutním nechronickým průběhem. Frekvence výskytu u mužů a žen byla srovnatelná.<sup>(1)</sup>

V současné době se onemocnění posouvá do vyšších věkových kategorií (medián věku je 50-55 let). Nižší věk se zjišťuje pouze ve studiích prováděných v populaci s vysokým podílem intravenózních



narkomanů.<sup>(1)</sup> Avšak vyskytují se soubory infekční endokarditidy dětí a novorozenců, což je důsledkem zlepšení péče a léčebných možností u dětí s vrozenými srdečními vadami. Významným rozdílem oproti minulosti je též stoupající výskyt infekční endokarditidy u starých osob. Jako predispoziční faktor se u nás již neuplatňuje revmatická horečka, ale rostoucí význam patří degenerativním chlopenním vadám souvisejícím se stárnutím populace, implantacím umělých chlopní a invazivním diagnostickým a léčebným výkonům na srdci (katetrizace, operační náhrady chlopní apod.).<sup>(1)</sup>

Na vzniku infekce se častěji než dříve uplatňují infikované kanyly, intravenózní narkomanie či defekt imunity.

V etiologii se daleko více uplatňují stafylokoky, včetně koaguláza negativních druhů, gram-negativní bakterie a plísně. Na druhé straně ubylo onemocnění vyvolaných pyogenními streptokoky, pneumokoky a gonokoky.<sup>(1)</sup>

Muži jsou postiženi dvakrát častěji než ženy. Dříve byla nejčastější lokalizací mitrální chlopeň, v současnosti je stejně často zasažena chlopeň aortální. S nárůstem počtu narkomanů v populaci se zvyšuje též frekvence postižení trikuspidální chlopně.<sup>(1)</sup>

Mortalita infekční endokarditidy se pohybuje průměrně mezi 20-40 procenty. Závisí na celkovém stavu nemocného a etiologii. U streptokokové endokarditidy citlivé na penicilin je mortalita kolem 3 procent, při stafylokokové etiologii dosahuje 25-40 procent a při mykotické dokonce 80 procent. Obecně je mortalita vyšší u osob nad 65 let a u endokarditid postihujících umělé chlopně. Naopak nižší je u intravenózních narkomanů, což je pravděpodobně dáno nízkým věkem a dobrou obranyschopností organismu.<sup>(1)</sup>

### **1.3 Rozdělení, formy nemoci**

Klasické rozdělení podle klinického průběhu onemocnění rozděluje infekční endokarditidu na akutní, subakutní a chronickou. V praxi toto

dělení nelze často uplatnit, proto se upřednostňuje dělení infekční endokarditidy podle lokalizace vegetací (např. mitrální, aortální, trikuspidální chlopně, nástěnného endokardu), které má význam pro případné operační řešení a rozdílný výskyt komplikací. Dále se onemocnění dělí podle etiologie (stafylokoková, streptokoková, kulturačně negativní endokarditida apod.). Etiologie je zásadní pro volbu antibiotik a podílí se na určení průběhu a prognózy onemocnění.<sup>(1)</sup>

Z praktického hlediska se rozlišuje endokarditida nativních chlopní (NVE – native valve endocarditis), endokarditida chlopenních náhrad (PVE - prosthetic valve endocarditis) , endokarditida intravenózních narkomanů (IVDA – intravenous drug addicts) a nozokomiální endokarditida.<sup>(3)</sup>

U endokarditidy nativních chlopní (NVE) je nejčastější predispozicí prolaps mitrální chlopně.

Endokarditida chlopenních náhrad (PVE) postihuje přibližně 3 % operovaných pacientů, incidence je 10-15 % ze všech případů infekční endokarditidy. Nejvyšší je v prvních 3 měsících po operaci, po 1 roce se pohybuje kolem 0,2–1 % ročně.<sup>(3)</sup> Mechanické protézy mají oproti bioprotézám zvýšené riziko infekce v prvním půl roce po operaci, po 1 roce je však riziko mírně vyšší u bioprotéz. Příčinou je pravděpodobně uchování bioprotéz před operací v roztoku antibiotik a na druhou stranu jejich stárnutí a degenerativní změny v pozdějším období. PVE se dále dělí na časnou (vznik do 12 měsíců dle guidelines České kardiologické společnosti) a pozdní (vznik po 1 roce od operace).<sup>(2)</sup> Časná PVE vzniká na podkladě přechodné bakteriémie nebo fungémie během operace či krátce po ní, tudíž etiologie bývá nozokomiální. Uplatňují se koaguláza-negativní stafylokoky, *St. aureus*, enterokoky, podmíněně patogenní gram-negativní tyčky (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Serratia* a další) a kandidy. Etiologie pozdního typu se podobá etiologii endokarditid nativních chlopní, častěji se však uplatňují koaguláza-negativní stafylokoky, což je dáno jejich vysokou afinitou k umělým povrchům. Mortalita PVE se pohybuje kolem 30-40 %. Přitom časný typ má smrtelnost vyšší – 45-70 %. Pozdní typ 20-25 %.<sup>(1)</sup>

Riziko vzniku endokarditidy u intravenózních narkomanů (IVDA) je několikanásobně vyšší než u jiných rizikových skupin (např. s implantovanou chlopenní náhradou) a asi stokrát vyšší než u běžné populace. Incidence onemocnění u narkomanů je asi 1,5–3,6/1000 obyvatel ročně. Naproti tomu mortalita je nízká (kolem 10%). Pro endokarditidu narkomanů je poměrně typická pravostranná lokalizace na trikuspidální chlopni (asi 50% případů), vegetace se však mohou vyskytovat i na levostranných chlopních. Nejčastějším vyvolavatelem je *St. aureus*.<sup>(1,3)</sup>

Vznik nozokomiální endokarditidy souvisí s terapeutickým nebo diagnostickým zákrokem v nemocnici. Podíl z celkového počtu infekčních endokarditid je 5-27 %. Mortalita se pohybuje mezi 40-56%. Nejčastější příčinou jsou invazivní zákroky na srdci (kardiochirurgické výkony, katetrizace srdce, zavedení centrálního žilního katetru do srdce aj.). Jako další se uplatňují zákroky spojené s masivním vyplavením bakterií do krve (stomatochirurgické výkony na zánětem postižených dásních, incize karbunklu, urologické operace za probíhající infekce apod.).<sup>(1)</sup>

#### **1.4 Patogeneze**

Na vzniku infekční endokarditidy se podílí poškození endotelu a mikrobiální osídlení trombu.

K poškození vnitřní výstelky srdce dochází silným turbulentním prouděním krve, které vznikne po průtoku z nízkotlakého oddílu srdce úzkým otvorem (defekt komorového septa, stenóza aortální chlopně). Těsně za otvorem jsou však turbulence minimální a vznikají tak podmínky pro usazování mikrotrombů a bakterií přítomných v krevním řečišti. Endotel může být poškozen také iatrogenně při katetrizaci. U narkomanů je endotel opakovaně atakován pevnými částicemi drogy, které ho mechanicky poškozují. Obnažení kolagenních vláken bazální membrány endotelu vede k adhezi a agregaci trombocytů a vzniká sterilní trombus.

O tom, zda bude trombus osídlen mikroorganismy, rozhoduje doba trvání a velikost bakteriémie a schopnost mikroorganismu uchytit se na trombu. Proti usídlení mikroorganismu v příhodném prostředí má organismus ochranné prostředky v podobě cirkulujících protilátek, komplementu, lysozymu, fagocytů a dalších. Jen pokud je vyplavení mikroorganismů opravdu masivní, tak i fungující imunitní systém není schopen všechny zničit. Pokud jsou příhodné podmínky pro jejich usídlení, uchytí se na trombu, dochází k další adhezi trombocytů a fibrinu a v tomto stadiu již imunokompetentní buňky nemohou infekci zlikvidovat. Mikroorganismy mají vhodné podmínky pro pomnožení, prorůstají na povrch, kde jsou překryty další vrstvou trombocytů, a takto se vegetace dále rozrůstá.<sup>(1)</sup>

## **1.5 Etiologie**

Nejčastějšími původci infekční endokarditidy jsou streptokoky, stafylokoky, enterokoky, gram-negativní tyčky. Etiologickým agens se však podle jednotlivých kazuistik může stát mnoho neobvyklých druhů bakterií a hub, včetně chlamydií, mykobakterií, rickettsií, aktinomycet a dalších.<sup>(1)</sup>

### **1.5.1 Streptokoky**

Streptokoky jsou nejčastějšími původci endokarditid nativních chlopní a to v 50-70 % případů.<sup>(1)</sup> Jedná se o skupinu nazývanou viridující streptokoky (podle zóny viridace při růstu na krevním agaru) a jsou to málo virulentní kmeny osídlující dutinu ústní a střevní trakt. Jsou to růstově náročné a dobře citlivé bakterie, proto je jejich záchyt problematický. Zejména byl-li pacient před odběrem hemokultur léčen antibiotiky. Nejčastějším etiologickým agens z této skupiny bývá *Str. mutans*, *Str. sanguis* a *Str. mitis*. Vzhledem k jejich dobré citlivosti a malé virulenci je mortalita nízká, 2-7 %, onemocnění má subakutní nebo chronický průběh.<sup>(1)</sup>

Dalším často se vyskytujícím etiologickým agens je *Str. bovis*, který nepatří mezi viridující streptokoky, jejich vlastnosti jsou však obdobné. Zajímavostí je, že infekční endokarditida způsobená *Str. bovis* může být spojena s kolorektálním karcinomem. Bakterie žije ve střevě a do krve se dostane při porušení slizniční bariéry, což může být způsobeno právě tumorem, divertikulózou střev apod.<sup>(1)</sup>

$\beta$ -hemolytické streptokoky (*Str. agalactiae*, *Str. pyogenes*) a *Str. pneumoniae* se na streptokokové etiologii endokarditid podílejí zřídka, neboť jejich afinita k srdečním chlopním je nízká.

### 1.5.2 *Stafylokoky*

Podíl stafylokokových endokarditid narůstá. *St. aureus* se uplatňuje na zdravých i poškozených nativních chlopních, kde tvoří 20-35 % endokarditid. Ve skupině intravenózních narkomanů je to 50-60 %.<sup>(1)</sup> Endokarditida vyvolaná zlatým stafylokokem se vyznačuje akutním průběhem a častými embolizacemi do vzdálených orgánů se vznikem metastatických abscesů. Mortalita se udává kolem 40 %, u intravenózních narkomanů je nižší. Významný je nárůst rezistence k antibiotikům (MRSA – meticilin rezistentní *St. aureus*) týkající se u nás oxacilinu, fluorochinolonů, linkosamidů a dalších.<sup>(1)</sup>

Koaguláza-negativní stafylokoky (*St. epidermidis*, *St. hominis*, *St. haemolyticus*) jsou přítomny na kůži, proto bývají často důsledkem kontaminace při odběru hemokultur. Na nativních chlopních jsou přítomny vzácně, mají však vysokou afinitu k umělým povrchům a ve skupině endokarditid s chlopenní náhradou jsou příčinou 30-50 % časných formy PVE. Onemocnění způsobené koaguláza-negativními stafylokoky mají subakutní průběh, metastatické abscesy jsou vzácné a odpověď na léčbu antibiotiky je nižší než u *St. aureus*.<sup>(1)</sup>

### 1.5.3 *Enterokoky*

Jsou příčinou 5-15 % endokarditid nativních chlopní a přibližně ve stejném procentu pozdní formy endokarditid chlopenních náhrad i

endokarditid narkomanů. Onemocnění probíhá subakutně, smrtnost se udává 10-20 %. Nejčastěji izolovaným kmenem je *E. faecalis*. Enterokoky jsou odolné vůči zevním vlivům a antibiotikům (jsou přirozeně rezistentní k cefalosporinům, linkosamidům a kotrimoxazolu, vyskytují se též kmeny rezistentní k aminoglykosidům a vankomycinu, jsou méně citlivé k penicilinu než streptokoky). Díky tomu se staly významným původcem nozokomiálních nákaz a poměrně častou komplikací enterokokové endokarditidy je relaps onemocnění.<sup>(1)</sup>

#### 1.5.4 Gram-negativní bakterie

Jejich četnost výskytu se pohybuje od 5 do 15 % u všech forem infekční endokarditidy. Mohou se uplatňovat *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus* sp., gram-negativní tyčky (např. pseudomonády, *E. coli*, salmonely). Významně častěji jsou příčinou infekce umělých chlopní než nativních. Onemocnění má akutní nebo subakutní průběh a letalita dosahuje 40-80 %.<sup>(1)</sup>

Samostatnou skupinu tvoří skupina HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*). Skupinu charakterizuje nízká virulence a obtížná kultivovatelnost. Onemocnění mívá subakutní průběh a letalita je nižší než u jiných gram-negativních bakterií.<sup>(3)</sup>

#### 1.5.5 Houby

Mykotická etiologie infekční endokarditidy (*Candida albicans*, *Aspergillus*) byla popsána především u pacientů s těžkou imunodeficiencí, nebo u nemocných s dlouhodobě zavedeným centrálním žilním katetrem. Velikost vegetací může dosahovat až několika centimetrů a způsobit ucpání příslušné chlopně nebo masivní embolii. Antibiotická terapie nebývá úspěšná, často se musí přistoupit k operačnímu řešení. Mortalita mykotických endokarditid je vysoká, 60-90 %.<sup>(1)</sup>

U zhruba 5-20 % endokarditid zůstává etiologie neobjasněna.

## 1.6 Klinický obraz

Infekční endokarditida je onemocnění mnohotvárné, příznaky se liší podle etiologie, průběhu onemocnění a lokalizace infekce. U akutních forem onemocnění jsou přítomny horečky septického charakteru s třesavkami a zimnicí. Takto nejčastěji probíhá onemocnění způsobené *St. aureus*.<sup>(1)</sup>

U pomalejšího průběhu mohou být přítomny pouze nespecifické příznaky (malátnost, únavnost, subfebrilie, nechutenství a hubnutí, artralgie, myalgie, noční pocení). Zvýšená teplota nemusí být u starých nemocných, u nemocných se srdečním či renálním selháním a také u nemocných léčených antibiotiky.<sup>(3)</sup>

Srdeční šelesty jsou přítomny u 99 % pacientů, většinou se jedná o změnu již existujícího šelestu.<sup>(4)</sup>

Splenomegalie se nachází až u 30 % pacientů, většinou při delší době trvání onemocnění. Infarkt sleziny, projevující se bolestí v levém podžebří, je diagnostikován méně často, při sekci se je však přítomen asi u 40 % zemřelých na infekční endokarditidu.<sup>(4)</sup>

Systémové embolizace se vyskytují asi u 50 % nemocných. Mohou postihnout jakýkoli orgán, nejčastěji mozek, ledviny a slezinu.<sup>(4)</sup>

Plicní embolizace jsou typické pro pravostrannou endokarditidu trikuspidální chlopně, nejčastěji se vyskytující u intravenózních narkomanů.<sup>(1)</sup>

Třískovité hemoragie pod nehty svědčí pro infekční endokarditidu spíše, jsou-li lokalizovány v proximální části nehtového lůžka.<sup>(4)</sup>

Oslerovy uzlíky se nacházejí až u 25 % nemocných. Jsou to malé, měkké, bolestivé uzlíky na předloktích, bříškách prstů či ploskách nohou.<sup>(1)</sup>

Janewayevy léze jsou několikamilimetrové hemoragie na dlaních a ploskách nohou. Odpovídají septickým embolizacím a nacházejí se většinou u akutních forem onemocnění.

Rothovy skvrny jsou způsobeny krvácením do sítnice. Jsou přítomny asi u 5% nemocných.<sup>(1)</sup>

Petechie, tečkovitá krvácení, nejsou pro infekční endokarditidu specifické. Nachází se nejčastěji na spojivkách, sliznici dutiny ústní a na kůži v oblasti klíčních kostí. Jsou původu embolického, nebo vznikají na podkladě vaskulitidy.

Neurologické projevy se nachází až u třetiny nemocných. Jedná se často o bolesti hlavy, závažnější jsou embolizace do CNS, ke kterým dochází až u 25 % pacientů.<sup>(4)</sup>

## **1.7 Diagnostika**

Součástí stanovení správné diagnózy infekční endokarditidy je klinická diagnostika, pomocná laboratorní vyšetření, hlavními pilíři pak echokardiografie a mikrobiologická diagnostika.

### *1.7.1 Klinická diagnostika*

Opírá se o příznaky uvedené v předchozím bodě. Na možnost onemocnění infekční endokarditidou dále ukazují stavy jako sepse s projevy embolizace, horečka nejasného původu trvající déle než 5-7 dnů (při vyloučení běžných příčin jako pneumonie, uroinfekce), migrující pneumonie s postižením zejména dolním plicním polí, horečka u intravenózního narkomana či obraz cévní mozkové příhody s horečkou a zvýšením zánětlivých markerů. Dále je třeba pomýšlet na infekční endokarditidu u rizikových skupin s vrozenou nebo získanou vadou, chlopenní náhradou, u nemocných s dlouhodobě zavedenou žilní kanylou, zvláště mají-li navíc sníženou obranyschopnost.<sup>(1)</sup>

### *1.7.2 Laboratorní vyšetření*

Jako pomocný ukazatel slouží výrazně zvýšená sedimentace, zvýšené CRP, hypergamaglobulinémie, v krevním obrazu mírná až střední anemie (normochromní, normocytární) a leukocytóza. Často je v moči nemocných přítomna mikroskopická hematurie.<sup>(3)</sup>



### 1.7.3 Echokardiografie

Vyšetření ultrazvukem patří k základním pilířům diagnostiky infekční endokarditidy. Za zlatý standard se považuje echokardiografie transeofageální, která má vysokou senzitivitu (na rozdíl od transthorakální echokardiografie). Specifická obou metod je vysoká. Známkami infekční endokarditidy jsou vegetace, abscesy, nově vzniklá dehiscence chlopní náhrady, nově vzniklá chlopní regurgitace.

Vegetace jsou echodenzní útvary, připojené bazí k nástěnnému endokardu, závěsnému aparátu chlopně či umělé chlopni. Nacházejí se na nízkotlaké straně chlopně. Jsou zobrazitelné přibližně od velikosti 1-2 mm u pohyblivých vegetací, hůře jsou zobrazitelné přisedlé vegetace. Na kalcifikovaných chlopních je průkaz vegetací velmi obtížný. Další komplikací echokardiografické diagnostiky je to, že ne každá infekční endokarditida je spojena s přítomností vegetací a na druhou stranu zjištěný útvar nemusí být vegetace, ale např. trombus, myxom, odtržená šlašinka apod.<sup>(2)</sup>

### 1.7.4 Mikrobiologická diagnostika

Základem mikrobiologické diagnostiky je hemokultivace. Při podezření na infekční endokarditidu mají být odebrány minimálně 2, optimálně 3 hemokultury, mezi nimiž je časový odstup alespoň 1 hodina. Jedna hemokultura znamená jeden odběr krve ve stejný čas, nezáleží do kolika lahvíček byl rozdělen. Při akutním průběhu je výtěžnost kultivace nejvyšší, pokud je odběr proveden před vzestupem teploty, kdy je do krve vyplaveno velké množství bakterií. Klinicky se toto období projevuje třesavkou. U subakutního a chronického průběhu nejsou rozdíly v množství bakterií v krvi tak výrazné, doporučuje se proto 3-5 odběrů v průběhu 1-3 dnů.<sup>(2)</sup> Důležitým faktorem pro určení etiologie z hemokultivace je odběr krve před nasazením antibiotik. Pokud již byla antibiotická léčba zahájena, i neúčinně, nebo z důvodu léčby jiného onemocnění, je pravděpodobnost záchytu etiologického agens nízká. Stejně důležitá je technika odběru, důsledná dezinfekce kůže, správný výběr kultivačních nádobek a množství krve (odebírání se celkem 10-20 ml

krve do dvou lahviček – aerobní a anaerobní). V současné době se často používají automatizované hemokultivační systémy Bactec, BacT/Alert, které zvyšují citlivost kultivačního vyšetření a umožní časnou detekci růstu a rychlejší identifikaci přítomného mikroorganismu. Obsah nádoby se záchytem růstu mikroorganismu se nejdříve hodnotí mikroskopicky, vykultivovaný kmen se co nejpřesněji identifikuje a testuje se kvantitativně citlivost k běžným i záložním antibiotikům. Izolovaný kmen se pak uchovává v mikrobiologické laboratoři po dobu minimálně čtyř týdnů po ukončení antibiotické léčby.<sup>(5)</sup>

Hemokultivace je velmi citlivé vyšetření. Při nesprávném postupu dochází k falešné pozitivitě v důsledku kontaminace, nebo falešné negativitě, která je nejčastěji způsobena antibiotickou léčbou. Přitom negativitu hemokultur může zapříčinit i podání antibiotik dva týdny před odběrem. Další příčinou negativní kultivace může být špatné zvolení a zacházení s kultivačními nádobkami nebo výjimečně obtížně kultivovatelnými agens jako jsou špatně rostoucí druhy streptokoků, chlamydie, rickettsie, legionely.<sup>(1)</sup>

Mezi jiné metody k určení etiologického agens patří mikrobiologické vyšetření excidovaných částí chlopní při operaci nebo při pitvě, hnisu získaného punkcí metastatického abscesu nebo embolu získaného embolektomií. Při podezření na vzácně se vyskytující, ale obtížně kultivovatelná agens (bartonely, mykobakterie, plísně, legionely), lze využít speciální kultivační půdy. Nutná je konzultace s mikrobiologickou laboratoří. Někdy je možné původce prokázat sérologicky (chlamydie, bartonely, legionely). Jedná se však o průkaz nepřímý, závislý na tvorbě protilátek. Další možností je PCR, která detekuje i minimální množství mikroorganismu. Společnou nevýhodou nekultivačních vyšetření však je neznámá citlivost k antibiotikům.<sup>(2)</sup>

Pro správné stanovení diagnózy a následně i léčby infekční endokarditidy je nezbytná správná interpretace hemokultivačních nálezů a s tím související dobrá spolupráce ošetřujícího lékaře s mikrobiologem.

Interpretace hemokultivačních nálezů je možná pouze pokud byly odebrány minimálně dvě hemokultury a pokud byly všechny nádoby dobře označeny tak, aby bylo možné identifikovat, ke kterému odběru výsledek patří. Interpretace se řídí následujícími pravidly:<sup>(1)</sup>

- a) infekční endokarditidu zpravidla způsobuje 1 agens
- b) u infekční endokarditidy by měly být všechny hemokultury pozitivní
- c) při klinickém podezření a jednom z následujících nálezů je pravděpodobnost infekční endokarditidy vysoká:

- záchyt bakterií, které jsou málo patogenní, ale mají vysokou afinitu k patologicky změněným srdečním chlopním (viridující streptokoky, bakterie skupiny HACEK)
  - záchyt bakterií, které mají vysokou afinitu k srdečním chlopním, ale zároveň způsobují i mnohá jiná onemocnění provázená bakteriemií (St. aureus, enterokoky)
  - opakovaný záchyt jakýchkoli jiných bakterií, pokud není přítomno jiné ložisko infekce
- ci) nálezy svědčící proti diagnóze infekční endokarditidy (ne však bezvýjimečně)
- Z hemokultur byly zachyceny bakterie běžně kolonizující kůži (nepatogenní korynebakteria – tzv. differoidy, propionibakteria, u ležících pacientů s omezenou osobní hygienou též pseudomonády a klostridia)
  - U pacienta, který nedostával antibiotika, byl mikroorganismus izolován pouze v jedné ze tří či více odebraných hemokultur.
  - Z hemokultur od jednoho pacienta byla při jedné epizodě horeček vykultivována různá agens
  - U pacienta, který nedostával antibiotika, byl mikroorganismus izolován až po 72 hodinách kultivace v systému Bactec nebo BacT/Alert.
  - Klinický obraz nemoci neodpovídal znalostem o příznacích, které zjištěné agens vyvolává (např. nález koaguláza-negativních stafylokoků při septickém průběhu endokarditidy).

Pro kvalitní mikrobiologickou diagnostiku je zásadní dobrá komunikace jak ze strany klinika (dobře vyplněná žádanka na hemokultivační vyšetření s údaji o pravděpodobné diagnóze, předchozí antibiotické léčbě, čase a místě odběru), tak ze strany mikrobiologa (informace o orientačním mikroskopickém vyšetření, předběžné identifikaci agens, diskové citlivosti na antibiotika).

#### *1.7.5 Komplexní diagnostická kritéria*

Pro stanovení diagnózy infekční endokarditidy se používají Durackova kritéria, neboli Duke kritéria (Příloha 2). Tento systém komplexně hodnotí klinické, patologické, mikrobiologické, echokardiografické nálezy a rozeznává infekční endokarditidu prokázanou, možnou a vyloučenou. Senzitivita systému je vysoká, specificitu zvýšila modifikovaná Durackova kritéria, která byla navržena v roce 2000 a přijata Americkou kardiologickou společností.<sup>(1)</sup>

### **1.8 Komplikace**

Nejčastější komplikací infekční endokarditidy je městnavé srdeční selhání. Akutní forma se vyskytuje jako důsledek náhlé perforace chlopně, ruptury šlašinky, nebo dojde-li k obturaci rozměrnou vegetací. Léčba spočívá v urgentní kardiokirurgické operaci. Postupný vývoj selhání se vyskytuje častěji. Jednak při preexistující insuficienci spojené se zhoršující se funkcí postižené chlopně v průběhu nemoci a také při vyčerpání myokardu dlouhodobou infekční nemocí. Nejúčinnější je léčba ACE inhibitory, po vyléčení endokarditidy se příznaky zmírní či zcela vymizí.

Další z poměrně častých a závažných komplikací jsou embolizace do životně důležitých orgánů, zejména do mozku, pod obrazem cévní mozkové příhody, či do plic, kde mohou způsobit akutní respirační insuficienci. Léčba i profylaxe spočívá ve správně zvolené a dostatečně silné antibiotické terapii.

Subvalvulární šíření infekce a subvalvulární absces je komplikace vyskytující se především u endokarditid chlopních náhrad, endokarditid aortální chlopně a endokarditid stafylokokových a mykotických. Projevuje se poruchami srdečního rytmu, přetrvávající horečkou, popř. kardiálním selháváním. Diagnózu potvrdí transesofageální echokardiografie, léčba je kardiochirurgická.

Mykotická aneurysmata vznikají drobnými embolizacemi do vasa vasorum. Mohou se vyskytovat kdekoliv, např. ve větvení renálních arterií nebo v mozku, kde se mohou projevit bolestmi hlavy nebo krvácením, které je zvláště závažné, nevyskytuje se však často.<sup>(1,3,4)</sup>

## **1.9 Terapie**

Léčba infekční endokarditidy je velmi obsáhlá kapitola, která přesahuje rámec mé práce, proto v této kapitole uvádím pouze obecné principy a základní léčebné modalitty.

Pacient s infekční endokarditidou musí být hospitalizovaný v nemocničním zařízení, které má s léčbou zkušenosti, je vybaveno transesofageálním ultrazvukem, má možnost intenzivní péče včetně intubace s umělou ventilací, k dispozici je infektolog ke konzultaci a v neposlední řadě k němu náleží mikrobiologická laboratoř, která zpracovává minimálně 500 hemokultur ročně.

Léčba je primárně konzervativní, v indikovaných případech (při selhání antibiotické léčby nebo při některých komplikacích) též chirurgická. Lze ji rozdělit na léčbu kauzální, zaměřující se na úplnou eradikaci mikroorganismu antibiotikem, a léčbu symptomatickou, spočívající v podání antipyretik, diuretik, antiarytmik apod.

Antibiotická léčba se řídí kultivačním vyšetřením a citlivostí izolovaného etiologického agens (minimální inhibiční koncentrací). Při akutním průběhu nelze však na výsledky kultivace čekat, a proto se zahajuje léčba po odebrání minimálně dvou hemokultur obvykle

penicilinem v kombinaci s gentamicinem. Při známé alergii na penicilin a při podezření na stafylokokovou etiologii (pacienti s chlopenní náhradou, narkomani) se zahajuje léčba vankomycinem. Je-li průběh subakutní, lze vyčkat se zahájením terapie 2-3 dny. U pacientů, kteří již antibiotika dostávali, je vhodné léčbu na 2-3 dny přerušit, odebrat hemokultury, pokusit se o určení etiologického agens a zahájit léčbu cílenou.

Chirurgická terapie je indikována především při antibiotiky neovladnutelné infekci a u hemodynamického selhávání srdce. Nejčastěji se jedná o náhradu postižené chlopně při dysfunkci z důvodu její perforace či ruptury šlašinek. Letalita těchto komplikací infekční endokarditidy se chirurgickou léčbou snížila z 66 % na 15 %.<sup>(1)</sup> Chirurgickou léčbu mohou vyžadovat i další komplikace infekční endokarditidy jako je absces myokardu, riziko embolizace do systémového oběhu, ruptura mezikomorové přepážky či rozsáhlé a pohyblivé vegetace na chlopních.

Terapie mimokardiálních komplikací zahrnuje léčbu metastatických abscesů jejich punkcí pod CT nebo ultrazvukovou kontrolou, glomerulonefritida a mykotická septická aneurysmata obvykle ustupují po úspěšné antibiotické terapii.<sup>(1,2,4)</sup>

### **1.10 Prevence a profylaxe**

U osob ohrožených vznikem infekční endokarditidy je nutné předcházet vzniku bakteriémie. Hlavním preventivním opatřením je péče o chrup a dutinu ústní, k tomu patří pravidelná návštěva zubaře a paradentologa v případě potřeby.

Profylaktická opatření se používají u disponovaných osob (např. po náhradě srdeční chlopně, po prodělané infekční endokarditidě, u pacientů s vrozenou a získanou chlopenní vadou) ke krytí některých lékařských výkonů. Jedná se o výkony v oblasti kolonizovaných nebo infikovaných tkání a sliznic, přičemž přítomné mikroorganismy jsou častými vyvolavateli infekční endokarditidy a mají vysokou afinitu k chlopním (viridující

streptokoky, stafylokoky, enterokoky). Profylaktické podání antibiotik před výkonem se provádí při extrakci zubu, odstraňování zubního kamene provázeného krvácením, při chirurgickém výkonu na dásních a sliznici dýchacích cest, při tonzilektomii, adenotomii a vyšetření rigidním bronchoskopem. Z výkonů na gastrointestinálním traktu se jedná o zásahy do střevního lumen, dilataci jícnu, řešení obstrukce žlučových cest včetně ERCP (endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie). Indikací není endoskopické vyšetření střev. Při operacích urogenitálního traktu se profylaxe používá jen pokud jsou tkáně infikovány enterokoky. Výkony v oblasti pojivových tkání včetně kůže mají být kryty antibiotikem v případě, že je podezření na infekci *St. aureus*. U osob s umělou chlopní představují riziko i koaguláza-negativní stafylokoky.

V profylaktických režimech se používá kombinace antibiotik podle předpokládaného agens. Podávají se těsně před výkonem podle způsobu aplikace tak, aby v době výkonu byla koncentrace v krvi co nejvyšší.<sup>(1)</sup>

## **2. Studie Endokarditidy 2007**

Multicentrická studie Endokarditidy 2007 si dala za cíl zjistit incidenci infekční endokarditidy v České republice a změny v charakteristikách této choroby oproti údajům ze zahraničí a starším údajům z naší republiky. Cílem mé práce bylo rozšíření studie o zhodnocení kvality mikrobiologické diagnostiky infekční endokarditidy. Sbírala jsem, ověřovala a hodnotila informace týkající se odběru hemokultur, kultivačních výsledků a schopnosti lékařů správně tyto výsledky interpretovat.

### **2.1 Pracovní hypotéza**

Mikrobiologická diagnostika infekční endokarditidy je náročná na znalosti a zkušenosti lékaře a velmi náchylná k falešně pozitivním i falešně negativním výsledkům při nedodržení doporučených postupů. Mým cílem bylo z nashromážděných dat zjistit počet odebraných hemokultur u pacientů, posoudit správnost postupu při odběru hemokultur, provádění stěrů z kůže před odběrem hemokultur, zhodnotit záchytnost hemokultur a vliv etiologie infekční endokarditidy na záchytnost hemokultur. Zhodnotit správnost interpretace hemokultivačních výsledků.

### **2.2 Materiál**

Soubor tvořilo 132 pacientů, u nichž byla diagnostikována infekční endokarditida v období od 1. 2. 2007 do 31. 1. 2008 v 29 nemocnicích České republiky, zejména okresních a krajských, se spádovým územím větším než 100 000 obyvatel. Celkem bylo do studie zahrnuto 3 934 000 obyvatel, což je 37,7 % populace. Data o jednotlivých případech infekční endokarditidy byla získána anonymně z formulářů, které lékaři vyplňovali při ukončení hospitalizace pacienta s infekční endokarditidou. Formulář přikládám v příloze č. 1. Informace týkající se mikrobiologické diagnostiky byly zjišťovány telefonicky na příslušných mikrobiologických pracovištích.



## **2.3 Metodika**

Prospektivní zaslepená multicentrická studie probíhala v období 1. 2. 2007 – 31. 1. 2008. Během této doby byl anonymně hlášen z oslovených pracovišť každý případ infekční endokarditidy pomocí předtištěných formulářů. Po ukončení studie probíhalo shromáždění, zpracování a zpětné ověření údajů o etiologii, lokalizaci a diagnostice infekční endokarditidy.

Byla provedena kontrola a zpracování dat o kultivačních výsledcích a odběru hemokultur telefonicky na příslušných mikrobiologických pracovištích. Na základě získaných dat byly zpracovány výsledky podle následujících charakteristik.

### *2.3.1 Počet hemokultur u pacientů.*

U každého pacienta byl určen počet odebraných hemokultur před zahájením cílené antibiotické léčby. Správným postupem je odběr dvou, tří nebo čtyř hemokultur.

### *2.3.2 Správnost postupu při odběru hemokultur.*

Soubor tvoří všichni pacienti, u nichž byly hemokultury nabrány, a hodnotila jsem, jestli byly odebírány dvojice nádobek. Jedna anaerobní a jedna aerobní nádobka na každou hemokulturu.

### *2.3.3 Provádění stěrů z kůže před odběrem hemokultur.*

Soubor tvořilo 26 pracovišť. Bylo hodnoceno, jestli jsou před odběrem hemokultur prováděny stěry z kůže vždy, alespoň někdy nebo nikdy.

#### 2.3.4 Záchytnost hemokultur.

Soubor tvořili všichni pacienti, u kterých byly hemokultury nabrány. Dále byl rozdělen na dvě skupiny. Jedna skupina nedostávala antibiotickou léčbu před odběrem hemokultur, druhá skupina byla léčena antibiotiky před odběrem. Bylo hodnoceno procento pozitivních záchytů.

#### 2.3.5 Vliv etiologie infekční endokarditidy na záchytnost hemokultur.

Ze souboru pacientů byly vyčleněny skupiny podle etiologie nemoci. První skupinu tvořili pacienti, u nichž byl jako etiologické agens diagnostikován *St. aureus*, u druhé skupiny nemocných byla infekční endokarditida způsobena viridujícími streptokoky.

Hodnotila jsem pozitivitu záchytu hemokultur u pacientů bez předchozí antibiotické léčby a u pacientů s předchozí necílenou antibiotickou léčbou. Započítávaly se hemokultury odebrané před zahájením cílené léčby infekční endokarditidy a 14 dnů po zahájení léčby. Dále byla spočítána pozitivita hemokultur po zahájení cílené antibiotické léčby a určena nejdelší doba léčby, po které jsou bakterie ještě schopny v hemokultuře vyrůst.

#### 2.3.6 Interpretace výsledků hemokultur.

Byla posouzena správnost interpretace kultivačních nálezů u jednotlivých případů infekční endokarditidy v kontextu celého případu a po ověření výsledků kultivace. Jako „špatná interpretace“ byly hodnoceny následující chyby:

- jako agens je uveden mikrob, který roste na kůži (koaguláza-negat. stafylokoky, propionibakteria, korynebakteria, střevní bakterie, houby) a přitom byl izolován z jediné HK nebo méně než 50 % všech odebraných HK
- jako agens je uvedeno několik bakterií, které všechny vyrostly v HK. Přitom správné je jen jedno z nich nebo

žádné. Přípustná je jediné kombinace *St. aureus* + viridující streptokok. Jednoznačně špatně je hlášení, že etiologickým agens byly 3 nebo více mikrobů.

- hlášená etiologie byla překlasifikována na základě dalších zjištěných skutečností
- jiné: - neznalost pojmů (*Enterobacter* x *Enterococcus*)  
- pitevní nález (polymikrobiální flora)

## **2.4 Výsledky**

Počet odebraných diagnostických hemokultur u pacientů uvádí tabulka 1. Požadavek doporučených postupů pro diagnostiku infekční endokarditidy na 3 hemokultury byl splněn u 28,0 % případů infekční endokarditidy. Započteme-li počet případů s odběrem dvou nebo čtyř hemokultur, což je v toleranci správného postupu, zjišťujeme, že adekvátní počet hemokultur byl odebrán u 62,1 % případů.

Správnost postupu při odběru hemokultur ukazuje tabulka 2. Výsledky hodnotí, zda byly u jednotlivých pacientů odebrány dvojice lahviček na jednu hemokulturu. Z výsledků je patrné, že u 91,8 % pacientů byly odebírány dvojice hemokultur vždy nebo alespoň někdy a jen u 8,2 % případů nebyly odebírány dvojice lahviček.

Provádění stěrů z kůže hodnotí tabulka 3. 42 % pracovišť provádí stěry z kůže pravidelně, 50 % někdy a 8 % stěry z kůže neprovádí vůbec.

Záchytnost hemokultur zobrazuje tabulka 4. Zatímco u skupiny pacientů, která neužívala antibiotika, byla záchytnost 86,3 %, u pacientů užívajících antibiotika před odběrem hemokultur bylo procento pozitivní záchytů pouze 36,8 %. Výsledky poukazují na skutečnost, že antibiotická léčba předcházející odběru hemokultur, má výrazný negativní vliv na záchyt mikrobiálního agens v hemokultuře.

Vliv etiologie infekční endokarditidy na záchytnost hemokultur zobrazují tabulky 5, 6 a 7. Tabulky 5 a 6 ukazují pozitivitu hemokultur u endokarditid vyvolaných *St. aureus*, resp. viridujícími streptokoky. Ve skupině, kde etiologickým agens byl *St. aureus*, pokleslo procento pozitivních záchytů z 93,7 % na 63,9 %. Ve skupině viridujících streptokoků byl tento pokles významně vyšší a sice z 97,1 % na 36 % po zahájení antibiotické léčby. Tabulka 7 ukazuje pozitivitu hemokultur u endokarditid vyvolaných *St. aureus* a viridujícími streptokoky po zahájení cílené antibiotické léčby. *St. aureus* byl schopen vyrůst v 50 % hemokultur odebraných po zahájení léčby a nejpozdnější pozitivní hemokultura byla zjištěna 9. den od zahájení léčby. Viridující streptokoky vyrostly v 11,8 % hemokultur, přičemž pozitivní hemokultura byla nejpozději 4. den od zahájení léčby antibiotiky.

Chybování v interpretaci výsledků hemokultur zobrazuje tabulka 8. Etiologické agens bylo určeno chybně v 17,4 % případů, to znamená 23 případů infekční endokarditidy ze 132. Nejčastější byl problém s interpretací nálezu *St. epidermidis*, dále určení etiologického agens z nedostatečného počtu hemokultur, udání polymikrobiální flory jako vyvolavatele na základě pitevního nálezu aj.

Tab. 1: Počet odebraných hemokultur u pacientů

Počet hemokultur	Počet pacientů (n = 132)	Procento pacientů
0	18	13,6 %
1	13	9,8 %
2	36	27,3 %
3	37	28,0 %
4	9	6,8 %
5 a více	19	14,4 %

Tab. 2: Správnost postupu při odběru hemokultur

	<b>Počet pacientů (n = 122)</b>	<b>Procento pacientů</b>
Vždy dvojice nádobek	104	85,2 %
Někdy dvojice nádobek	8	6,6 %
Nikdy dvojice nádobek	10	8,2 %

Tab. 3: Provádění stěrů z kůže

	<b>Počet pracovišť (n = 26)</b>	<b>Procento pracovišť</b>
Pracoviště provádějící stěry z kůže	11	42,3 %
Pracoviště provádějící stěry z kůže někdy	13	50,0 %
Pracoviště neprovádějící stěry z kůže	2	7,7 %

Tab. 4: Záchytnost hemokultur

	<b>Celkový počet hemokultur</b>	<b>Počet pozitivních hemokultur</b>	<b>Procento pozitivních hemokultur</b>
Pacienti neužívající antibiotika	194	170	86,3 %
Pacienti užívající antibiotika	144	45	36,8 %

Tab. 5: Pozitivita hemokultur u endokarditid vyvolaných St. aureus

	<b>Celkový počet hemokultur</b>	<b>Počet pozitivních hemokultur</b>	<b>Procento pozitivních hemokultur</b>
Pacienti neužívající antibiotika	63	59	93,7 %
Pacienti užívající antibiotika	72	46	63,9 %

Tab. 6: Pozitivita hemokultur u endokarditid vyvolaných viridujícími streptokoky

	<b>Celkový počet hemokultur</b>	<b>Počet pozitivních hemokultur</b>	<b>Procento pozitivních hemokultur</b>
Pacienti neužívající antibiotika	35	34	97,1 %
Pacienti užívající antibiotika	25	9	36,0 %

Tab. 7: Pozitivita hemokultur po zahájení cílené antibiotické léčby

	<b>Celkový počet hemokultur</b>	<b>Počet pozitivních hemokultur</b>	<b>Procento pozitivních hemokultur</b>
Endokarditidy vyvolané St. aureus	44	22	50,0 %
Endokarditidy vyvolané viridujícími streptokoky	17	2	11,8 %

Tab. 8: Interpretace výsledků hemokultur

	<b>Počet případů (n = 132)</b>	<b>Procento případů</b>
Chybná interpretace	23	17,4 %
Chyba (1)*	8	6,1 %
Chyba (2)*	5	3,8 %
Chyba (3)*	3	2,3 %
Chyba (4)*	7	5,3 %

\* *Vysvětlivky:*

(1) - jako agens je uveden mikrob, který roste na kůži (koaguláza-negat. stafylokoky, propionibakteria, korynebakteria, střevní bakterie, houby) a přitom byl izolován z jediné HK nebo méně než 50 % všech odebraných HK

(2) - jako agens je uvedeno několik bakterií, které všechny vyrostly v HK, přitom správné je jen jedno z nich nebo žádné

(3) - hlášená etiologie byla překlasifikována na základě dalších zjištěných skutečností

(4) - jiné: - neznalost pojmů (*Enterobacter* x *Enterococcus*)

- pitevní nález (polymikrobiální flóra)

## 2.5 Diskuze

**Počet hemokultur:** doporučené postupy diagnostiky, léčby, dispenzarizace a profylaxe infekční endokarditidy z roku 2007 doporučují odběr tří hemokultur s odstupem minimálně jedné hodiny mezi jednotlivými odběry.<sup>(2)</sup> Toto doporučení vychází ze zahraniční studie provedené na 80 bakteriémických nemocných, kdy výtěžnost jedné hemokultury byla 80 %, dvou hemokultur 89 % a tří hemokultur 99 %.<sup>(6)</sup>

Nedostatečnost správného počtu odběrů u našeho souboru může mít příčinu v neznalosti doporučených postupů nebo podhodnocení důležitosti počtu hemokultur. Z výsledků jsou patrné rezervy, jak zlepšit mikrobiologickou diagnostiku a výtěžnost hemokultur.

**Správnost postupu při odběru hemokultur** dle doporučených postupů vychází z poznatku, že záchytnost hemokultury je úměrná množství odebrané krve.<sup>(2)</sup> Při odběru 10 ml krve je významně větší naděje na izolaci mikroba než při odběru 5 ml, odběr 20 ml přináší lepší výsledky než odběr 10 ml.<sup>(6)</sup> Proto je zvykem odebírat u dospělých pacientů najednou 20 ml krve do dvou lahviček – jedné aerobní a jedné anaerobní.

V tomto bodě je postup u většiny pacientů správný, což je pravděpodobně dáno rozšířením automatizovaných hemokultivačních systémů.

**Provádění stěrů z kůže před odběrem hemokultur** není v doporučených postupech pro infekční endokarditidu přímo vyžadováno, jejich provádění však může pomoci při interpretaci problematických záchytů. Příkladem může být záchyt *St. epidermidis*, který může znamenat kontaminaci z kůže, zároveň může být vyvolavatelem infekční endokarditidy.

Na většině pracovišť účastnících se naší studie jsou prováděny stěry z kůže před odběrem hemokultur. To může být dáno dobrou informovaností zdravotníků a nenáročností tohoto vyšetření. Otázkou zůstává výpovědní hodnota a schopnost správně interpretovat kultivační nálezy z kůže v kontextu s kultivačními nálezy z hemokultur.

**Záchytnost hemokultur** je významně závislá na tom, jestli hemokultury byly odebrány před zahájením antibiotické léčby, neboť antibiotika, i klinicky neúčinná, snižují pravděpodobnost záchytu etiologického agens infekční endokarditidy z 95-100 % na 60-65 %.<sup>(7)</sup>

Výsledky naší studie dokládají velký vliv předchozího podání antibiotik na pozitivitu hemokultur. Záchytnost poklesla téměř o polovinu. Odchylka od dat zahraniční studie může být dána mnoha faktory ovlivňujícími pozitivitu hemokultur: technika odběru, citlivost etiologického



agens k antibiotikům, délka a intenzita předchozí antibiotické léčby, farmakokinetika a způsob účinku antibiotika, postantibiotický efekt...

Pro zvýšení záchyty hemokultur u pacientů léčených antibiotiky před vznikem podezření na infekční endokarditidu je doporučováno vysazení antibiotik na 1 - 3 dny a pokus o izolaci agens po tomto období.<sup>(2)</sup> Rozhodnutí o přerušení léčby je však vysoce individuální a nelze je aplikovat u všech pacientů, proto nejlepším opatřením pro zvýšení záchytnosti hemokultur je na možnost diagnózy infekční endokarditidy myslet a dodržovat zásady antibiotické terapie při léčbě jiných onemocnění a tak se vyvarovat nadužívání antibiotik v naší zemi.

#### **Vliv etiologie infekční endokarditidy na záchytnost hemokultur:**

na záchytnost hemokultur má vliv etiologické agens, jeho růstové nároky a citlivost k antibiotikům. Naším cílem bylo dokázat, že necílená antibiotická léčba má výrazný negativní vliv na záchytnost zejména viridujících streptokoků a významně menší vliv na záchyt *St. aureus*. Tento fakt dokládá i slovenská studie z roku 1998.<sup>(8)</sup>

Výsledky potvrzují, že ve skupině, kde etiologickým agens endokarditidy byly viridující streptokoky, došlo k významnému poklesu pozitivních záchyťů, kdežto ve skupině endokarditid vyvolaných *St. aureus*, byl tento pokles menší.

Další skutečností dokládající rozdílné vlastnosti obou skupin ve vztahu antibiotické léčby a záchytnosti hemokultur bylo, že *St. aureus* je schopen vyrůst až v polovině hemokultur odebraných po zahájení cílené antibiotické léčby a pozitivní hemokultura může být i více než po týdnů cílené léčby infekční.

Z uvedeného vyplývá nutnost určení etiologického agens, jeho citlivosti k antibiotikům a minimální inhibiční koncentrace jako základní předpoklad pro úspěšnou léčbu infekční endokarditidy, která musí být dostatečně dlouhá.

**Interpretace hemokultivačních nálezů** není jednoduchá, časté jsou falešně pozitivní i falešně negativní výsledky. Proto je nezbytná znalost základních pravidel, které pomohou falešné výsledky eliminovat. (kap. 1.7.4 Mikrobiologická diagnostika)

Chyby v interpretaci poukazují na nedostatečnou znalost nejen správného postupu při diagnostice infekční endokarditidy (nedostatečný počet hemokultur), neznalost pojmů (hemokultura nerovná se lahvička, Enterococcus není Enterobacter), potíže s interpretací nálezu koaguláza negativních stafylokoků. Tyto nedostatky a rozdíly mezi jednotlivými pracovišti volají po náležité edukaci a zdůraznění kvalitní komunikace mezi klinikem a mikrobiologem.

## Závěr

Cílem mé práce bylo zaměřit se v rámci multicentrické studie Endokarditidy 2007 na kvalitu provádění mikrobiologické diagnostiky a schopnost lékařů správně mikrobiologické nálezy interpretovat.

Byly odhaleny nedostatky v počtu odebraných hemokultur. Žádná, jedna nebo více než pět hemokultur bylo odebráno až v 38 % případů infekční endokarditidy.

Dalším alarmujícím zjištěním byl vysoký počet hemokultur odebraných při necílené antibiotické léčbě a z toho vyplývající nízká záchytnost takto odebraných hemokultur. Z celkového souboru bylo odebráno 199 hemokultur před podáním antibiotik, u kterých činila pozitivita 86,3 %, a 144 hemokultur bylo odebráno za současné léčby antibiotiky. V této skupině byla záchytnost pouze 36,8 %.

Rezervy byly nalezeny i ve schopnosti lékařů správně interpretovat kultivační nálezy, což souvisí i s nedostatečnou spoluprací ošetřujících lékařů s mikrobiologickou laboratoří. Chybná interpretace se vyskytla u 17 % případů, přičemž tyto chyby je možné eliminovat při znalosti a dodržování doporučených postupů pro diagnostiku infekční endokarditidy a základních pravidel pro interpretaci mikrobiologických nálezů.

Kladně je možno hodnotit postup při odběru hemokultur, neboť na většině pracovišť je zvykem odebírat dvojici lahvíček na jednu hemokulturu a stejně tak provádět stěry před odběrem hemokultur.

Věřím, že výsledky by mohly přispět k zlepšení a zefektivnění diagnostiky infekční endokarditidy a zvýšení zájmu o mikrobiologii, a upozornit na nejčastější problémy v interpretaci hemokultivačních nálezů tak, aby se jich lékaři vyvarovali.

Výsledky této práce budou publikovány v časopise Vnitřní lékařství.

## Souhrn

**Cíl práce:** V návaznosti na multicentrickou incidenční studii Endokarditidy 2007 zjistit kvalitu mikrobiologické diagnostiky infekční endokarditidy (IE) v České republice.

**Materiál a metodika:** Prospektivní multicentrická studie Endokarditidy 2007 zjišťovala incidenci a charakteristiky infekční endokarditidy po dobu 12 měsíců (1.2.2007 až 31.1.2008) v 29 nemocnicích v ČR. Pověření lékaři posílali do pražského centra hlášení o všech případech IE v předem definované spádové oblasti své nemocnice. Pro hlášení byl používán jednotný formulář, data o pacientech byla anonymizována. Celkem se shromáždilo 132 hlášení o případu IE.

Moje vlastní práce spočívala v zpracování a zpětném ověření údajů o etiologii a diagnostice IE. Základem zpětné kontroly byly telefonické dotazy směřované na odpovídající mikrobiologická pracoviště, které se týkaly zejména počtu odebraných hemokultur u jednotlivých nemocných a kultivačních nálezů. Po porovnání údajů z přijatých hlášení s údaji z mikrobiologických laboratoří byla opravena případná chybná hlášení. Tak byly validovány výsledky celé studie. Současně bylo možno posoudit kvalitu interpretace mikrobiologických nálezů klinickými lékaři.

**Výsledky:** Doporučený počet 3 hemokultur byl odebrán u 37 případů infekční endokarditidy, při toleranci 2 nebo 4 hemokultur byl správný počet odebrán u 82 případů (62,1 %). Dvojice lahviček na jednu hemokulturu byla odebírána u 112 pacientů (91,8 %). Stěry z kůže pravidelně provádí 42 % pracovišť, nepravidelně 50 % a vůbec neprovádí 8 % pracovišť. Pozitivita hemokultur u pacientů neužívajících antibiotika činila 86,3 %, u pacientů užívajících antibiotika 36,8 %. U endokarditid vyvolaných *St. aureus* bylo u pacientů neužívajících antibiotika 93,7 % pozitivních hemokultur a 63,9 % u pacientů užívajících antibiotika. U endokarditid vyvolaných viridujícími streptokoky bylo pozitivních 97,1 % hemokultur u pacientů neužívajících antibiotika a 36 % u pacientů

užívajících antibiotika. Po zahájení cílené antibiotické léčby činila pozitivita hemokultur u endokarditid vyvolaných *St. aureus* 50 %, nejpozdější záchyt byl 9. den o zahájení léčby. U endokarditid vyvolaných viridujícími streptokoky bylo pozitivních 12 % hemokultur, nejpozději 4. den. Chybně udaná etiologie infekční endokarditidy byla u 23 případů (17,4 %).

**Závěr:** Předchozí podání antibiotik snižuje pravděpodobnost zjištění původce nemoci. Tato souvislost je více vyjádřena u viridujících streptokoků než u stafylokoků. Špatná interpretace mikrobiologických nálezů u více než 17 % případů IE svědčí o špatné orientaci klinických lékařů v problematice klinické mikrobiologie.

**Klíčová slova:** infekční endokarditida, multicentrická studie, hemokultivace, interpretace výsledků hemokultivací

## Summary

**Objective:** Following the incidental multicenter study of Endocarditis 2007 check the quality of microbiological diagnosis of infective endocarditis (IE) in the Czech Republic.

**Material and Methods:** Prospective multicenter study of Endocarditis 2007 examined the incidence and characteristics of infective endocarditis for 12 months (February 1, 2007 to January 31, 2008) in 29 hospitals in the country. Mandates doctors sent to the Prague Centre report all cases of IE in a pre-defined catchment area of their hospitals. Was used for reporting standard form, data about patients were anonymous. There were collected 132 reports of IE.

My own work consisted in re-processing and verification of data on etiology and diagnosis of IE. The basis of retrospective telephone inquiries were directed to the appropriate microbiological department, with particular emphasis on the actual number of blood cultures for individual patients, and culture findings. After comparing data with data received reports from microbiology laboratories was corrected any incorrect information. So the results were validated by the study. At the same time to assess the quality of the interpretation of microbiological findings of clinicians.

**Results:** The recommended number of 3 blood cultures were taken in 37 cases of infective endocarditis, with a tolerance of 2 or 4 blood cultures were taken at the correct number of 82 cases (62,1 %). Couple bottles per blood cultures were collected in 112 patients (91,8 %). Scrapings from the skin regularly carries out 42 % of workplaces, 50 % irregularly and does not even 8 % of workplaces. Positive blood cultures in patients not taking antibiotics was 86,3 % in patients receiving antibiotics 36,8 %. For endocarditis caused by *St. aureus* was 93,7 % of positive blood cultures in patients not taking antibiotics, and 63,9 % in patients receiving antibiotics. For endocarditis caused by *Streptococcus viridans* were positive blood

cultures 97,1 % in patients not taking antibiotics and 36 % in patients receiving antibiotics. After the initiation of targeted antibiotic therapy was positive 50 % of blood cultures in endocarditis caused by St. aureus , the latest seizure was 9 day of treatment. For endocarditis caused by Streptococcus viridans was positive 12 % of blood cultures, the latest on 4 day. Erroneously declared the etiology of infective endocarditis in 23 cases (17,4 %).

**Conclusion:** Previous use of antibiotics reduces the probability of detection of pathogens. This relationship is more pronounced in streptococcus viridans than staphylococci. Poor interpretation of microbiological findings in more than 17 % of cases of IE shows poor orientation of clinicians in clinical microbiology issues.

**Keywords:** infective endocarditis, multicenter study, blood culturing, interpretation of results of blood culturing

## Seznam použité literatury

1. Beneš, J., Gregor, P. *Infekční endokarditida*. 1. vyd. Praha: Triton, 2002. 182 s. ISBN 80-7254-254-0
2. Beneš, J., Gregor, P., Mokráček, A. *Infekční endokarditida - doporučené postupy diagnostiky, léčby, dispenzarizace a profylaxe*. Cor Vasa, 2007, roč. 49, č. 6, K157-K141
3. Troubil M., Němec P. Infekční endokarditida. *Intervenční a akutní kardiologie*, 2007, roč. 6, č. 4, s. 139-143
4. Klener, P. et al. *Vnitřní lékařství*. 3.vyd. Praha: Karolinum, Galén,2006. 164 s. ISBN 80-246-1252-6 (Karolinum), ISBN 80-7262-430-X (Galén)
5. Čermák, P. et al. *Mikrobiologická diagnostika nemocí krevního řečiště*. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2008. 184 s. ISBN 978-80-7345-142-4
6. Washington JA, II. *The detection of septicemia*. Palm Beach, USA: CRC Press, 1978. 155 s.
7. Barnes, P.D., Crook, D.W.: *Culture negative endocarditis*. J Infect, 1997, 35, No. 3, p. 209-13
8. Hricák, V., Kováčik, J., Marx, P., et al. *Etiology and risk factors of 180 cases of native valve endocarditis: report a 5-year national prospective survey in Slovak Republic*.Diagn Microbiol Infect Dis, 1998, 31, No. 3, p. 431-435.



## **Seznam příloh**

**Příloha č. 1: Formulář případu infekční endokarditidy**

**Příloha č. 2: Modifikovaná Durackova diagnostická kritéria infekční endokarditidy (Duke criteria)<sup>(2)</sup>**

# Přílohy

## Příloha č. 1: Formulář případu infekční endokarditidy

### Základní data k identifikaci případu (zachovávající anonymitu pacienta)

- 1) Jméno vyplňujícího lékaře:
- 2) Iniciály pacienta (příjmení, jméno):
- 3) Obec, kde pacient bydlí:
- 4) Prvních 6 číslic rodného čísla:

### Charakteristika IE

- 5) Etiologie:
- 6) Lokalizace:
- 7) Relaps či recidiva? Pokud ano, prosíme podrobnosti:
- 8) Možná iatrogenní příčina? Pokud ano, jaká?

### Průběh nemoci

- 9) Začátek nemoci (první příznaky) od:
- 10) Hospitalizace od:
- 11) Typ pracoviště, kde byl pacient nejprve hospitalizován:

### Disponující okolnosti

- 12) Preexistující chlopenní protéza – jaká?  
Kdy byla implantována:
- 13) Pacemaker jako příčina IE?  
Kdy byl implantován:
- 14) Jiné kardiální predispozice:  
Byly kardiální predispozice známy před vznikem IE?  
Byl pacient dispenzarizován u kardiologa?
- 15) I.v. narkomanie?
- 16) Jiná okolnost, která mohla být příčinou bakteriémie?

### Diagnóza

- 17) Hemokultivace *jednoznačný nález (aspoň 2 pozit.HK, z různé doby)  
kultivačně negativní IE :  
jiné nebo nejednoznačné nálezy – jaké?  
hemokultury neodebrány*

- 18) Byl pacient léčen antibiotiky v období 7 dnů před odběrem hemokultur?
- 19) Echokardiografický nález (prosíme zkráceně vypsát):
- 20) Datum, kdy byl echokardiograficky poprvé zjištěn nález odpovídající IE:

### Diagnostická kritéria (podle modifikovaných Duke kritérií)

- 21) Případ splňuje kritéria „jisté IE“, podle histopatologického průkazu (dle pitvy či operace)

*„jisté IE“, na základě splnění 2 velkých kritérií  
1 velkého a 3 malých kritérií  
5 malých kritérií  
„možné IE“, na základě splnění 1 velkého a 1 malého kritéria  
3 malých kritérií*

### Léčba

- 22) Datum zahájení ATB léčby endokarditidy:
- 23) Náročnost léčby: *pacient byl po celou dobu ATB léčby na standardním odd.  
pacient strávil během ATB léčby aspoň 24 hodin na JIP, nebyl  
ventilován  
pacient byl během ATB léčby alespoň 24 hodin na řízené ventilaci*
- 24) Operace v průběhu ATB léčby: *nebyla indikována  
byla provedena*

25) Výsledky léčby: *nebyla možná kvůli kontraindikacím – jakým?*  
*pacient uzdraven, celkový zdravotní stav nezhoršen*  
*pacient uzdraven s následky - jakými?*  
*pacient zemřel, pitván, pitva potvrzuje diagnózu IE*  
*pacient zemřel, pitván, výsledky pitvy neprokazují IE nebo*

*nehodnotitelné*

*pacient zemřel, nepitván*  
*pacient přeložen před ukončením ATB léčby na jiné pracoviště-*

*kam?*

26) Jestliže pacient zemřel kdykoli před dokončením ATB léčby, jaké bylo datum úmrtí?

**Váš případný komentář k tomuto případu:**

## Příloha č. 2: Modifikovaná Durackova diagnostická kritéria infekční endokarditidy (Duke criteria)<sup>(2)</sup>

### Modifikovaná Durackova kritéria 1:

Prokázaná IE („definite IE“)	Infekční endokarditida se považuje za prokázanou, jestliže splňuje alespoň jedno z patologických kritérií nebo obě hlavní klinická kritéria nebo jedno hlavní a tři vedlejší klinická kritéria nebo pět vedlejších klinických kritérií.
Možná IE („possible IE“)	Případy splňující jedno hlavní a jedno vedlejší klinické kritérium nebo tři vedlejší klinická kritéria.
Vyloučená IE („rejected IE“)	Jiná prokázaná diagnóza vysvětlující příznaky daného onemocnění nebo vymizení příznaků nemoci během < 4 dnů antibiotické léčby nebo nepřítomnost peroperačního nebo sekčního nálezu odpovídajícího IE poté, co pacient byl léčen antibiotiky < 4 dny.

### Modifikovaná Durackova kritéria 2:

#### Patologická kritéria IE:

Průkaz mikroorganismů kultivačně nebo histologicky ve vegetaci nebo ve vegetaci, která embolizovala *nebo* v nitrosrdečním abscesu *nebo* průkaz patologických útvarů, jako např. vegetace nebo nitrosrdeční absces, přičemž histologické vyšetření potvrdí aktivní endokarditidu

#### Klinická kritéria IE:

##### *Hlavní kritéria*

1) Pozitivní hemokultury\*, tj.:

- ve dvou různých hemokulturách zjištěn typický mikroorganismus vyvolávající IE: viridující streptokoky, *Streptococcus bovis*, mikroorganismy skupiny HACEK, *Staphylococcus aureus* nebo enterokoky (nejedná-li se o nozokomiální infekci a není znám primární zdroj infekce)
- stejný nález v alespoň dvou hemokulturách odebraných v časovém rozpětí 12 hodin a více
- stejný nález ve 3 ze 4 odebraných hemokultur anebo ve většině ze čtyř a více odebraných hemokultur (= alespoň tři ze čtyř či pěti, alespoň čtyři ze šesti atd.) – ve všech případech časový rozdíl mezi prvním a posledním odběrem musí být větší než 1 hodina
- izolace *Coxiella burnetii* z jedné hemokultury nebo průkaz IgG protilátek proti tomuto agens (ve fázi I) v titru > 1 : 800;

## 2) Znamky postižení endokardu (podle echokardiografického vyšetření)\*\*\*

- oscilující intrakardiálně uložené těleso, vázané na chlopně nebo jejich podpůrný aparát, pohybující se v místě regurgitačního jetu, nebo lokalizované na implantovaném materiálu, přičemž neexistuje jiné anatomické vysvětlení *nebo*
- intrakardiální absces *nebo*
- nově vzniklá částečná dehiscence umělé chlopně

### *Vedlejší kritéria*

#### 1) Predispozice:

– přítomnost onemocnění srdce, které je provázeno vyšším výskytem IE (zejména: mechanická protéza chlopně nebo bioprotéza, IE v anamnéze, cyanotické vrozené vady, uměle vytvořené levo-pravé shunty nebo konduity, bikuspidální aortální chlopeň, významná mitrální nebo aortální regurgitace, aortální stenóza, defekt septa komor, ductus arteriosus patens, koarktace aorty, hypertrofická kardiomyopatie, stav po operaci srdce s přetrvávající hemodynamickou abnormalitou)

- intravenózní narkomanie;

#### 2) Horečka: 38,0 °C a více;

- 3) Cévní příznaky: velké arteriální embolizace, septické plicní infarkty, mykotická aneuryzmata, nitrolební krvácení, konjunktivální hemoragie a Janewayovy léze;
- 4) Imunologické příznaky: glomerulonefritida, Oslerovy uzlíky, Rothovy skvrny, pozitivní revmatoidní faktor;
- 5) Mikrobiologický nále: pozitivní hemokultivace, nesplňující výše uvedená kritéria\*\* nebo sérologický průkaz aktivní infekce připouštějící IE.

*Vysvětlivky:*

*\* Jedna hemokultura odpovídá jednomu odběru krve, bez ohledu na to, do kolika nádobek byla krev při tomto odběru rozdělena.*

*\*\* S výjimkou koaguláza-negativních stafylokoků zachycených z jediné hemokultury, a rovněž organismů jako jsou mykobakteria, která nevyvolávají IE.*

*\*\*\*Nově vzniklou valvární regurgitaci ve shodě s evropskými doporučenými postupy(2) nepovažujeme za dostatečně spolehlivý a specifický projev IE.*