

Επιδημιολογική μελέτη της βακτηριαμίας από ευαίσθητα και ανθεκτικά στη μεθικιλίνη στελέχη *Staphylococcus aureus* σε ασθενείς τριτοβάθμιου νοσοκομείου

Ελένη Ισμουρλή¹, Λεμονιά Σκούρα², Χαράλαμπος Ανταχόπουλος³, Εμμανουήλ Ροηλίδης³

¹Μικροβιολογικό Εργαστήριο Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο

²Μικροβιολογικό Εργαστήριο Π.Γ.Ν.Θ.ΑΧΕΠΑ

³Γ' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο



Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας αναδρομικής μελέτης, ήταν να διερευνηθεί α) η επίπτωση της βακτηριαμίας από στελέχη *S.aureus* (SAB) ευαίσθητα (methicillin sensitive *S.aureus*, MSSA) και ανθεκτικά στη μεθικιλίνη (methicillin resistant *S.aureus*, MRSA) και β) η σχέση της βακτηριαμίας από MRSA (MRSAB) και της βακτηριαμίας από MSSA (MSSAB) (i) με παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φύλο, ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ανοσοκαταστολή, σακχαρώδη διαβήτη, αιμοκάθαρση, κακοήθεια και πρόσφατη χειρουργική επέμβαση), (ii) με την ανοχή στα αντιβιοτικά και (iii) με την έκβαση (χρόνος αρνητικοποίησης αιμοκαλλιιεργειών, διάρκεια πυρετού και νοσηλείας και θνητότητα εντός τριάντα ημερών).

Υλικό-Μέθοδοι: Υλικό αποτέλεσαν ασθενείς με βακτηριαμία από MSSA και MRSA που νοση-

λεύτηκαν κατά το χρονικό διάστημα 2009-2014 στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης. Η συλλογή των δημογραφικών στοιχείων και των κλινικών δεδομένων έγινε από το αρχείο του νοσοκομείου. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS (Statistical Package for Social Science-IBM 21th edition), για χρήση σε Windows 8.0.

Αποτελέσματα: Δεν ανευρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ MRSAB και MSSAB σε σχέση με τους παράγοντες κινδύνου με εξαίρεση την προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση (συχνότερη σε MRSAB, $P=0,001$). Δεν ανευρέθηκαν στελέχη MRSA και MSSA με αντοχή στην βανκομυκίνη, τείκοπλανίνη, λινεζολίδη, δαπτομυκίνη και τιγκεκυκλίνη. Επίσης δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ MRSAB και MSSAB όσον αφορά τον χρόνο αρνητικοποίησης των αιμοκαλλιεργειών, τη διάρκεια πυρετού και νοσηλείας, καθώς και τη θνητότητα εντός 30 ημερών.

Συμπεράσματα: Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους παράγοντες κινδύνου και την έκβαση μεταξύ MSSAB και MRSAB, με εξαίρεση τη μεγαλύτερη συχνότητα προηγηθείσας χειρουργικής επέμβασης στους ασθενείς με MRSAB.



Λέξεις κλειδιά

Βακτηριαμία, methicillin sensitive *S.aureus*, -MSSA, methicillin resistant *S.aureus*, -MRSA, παράγοντες κινδύνου, έκβαση, αντιμικροβιακή αγωγή

Υπεύθυνη αλληλογραφίας

Ελένη Ισμυρλή

Εργαστήριο Ανοσολογίας & Ιστοσυμβατότητας
Γ.Ν.Θ. Παπανικολάου, Λεωφ. Παπανικολάου,
Τ.Κ.57010, Εξοχή Θεσσαλονίκης,
Δήμος Χορτιάτη, Τηλ: 2313307254
e-mail:ismirliel@yahoo.gr

Εισαγωγή

Η βακτηριαμία από στελέχη *Staphylococcus aureus*, (*S. aureus* bacteraemia, SAB) αποτελεί συχνή και σημαντική λοίμωξη. Η επίπτωση της SAB είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια, καθώς δεν πραγματοποιούνται συχνά προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες. Ενδεικτικά, στις Σκανδιναβικές χώρες, όπου η επιδημιολογική επιτήρηση της SAB γίνεται σε επίπεδο ρουτίνας, η επίπτωσή της είναι χαμηλή (26/100.000 πληθυσμού ετησίως). Εξίσου χαμηλή επίπτωση παρατηρείται και στον Καναδά (19,7/100.000 πληθυσμού ετησίως), ενώ σε χώρες με υψηλό ποσοστό methicillin resistant *S. aureus* (MRSA), παρατηρείται υψηλή επίπτωση (35 έως 39/100.000 πληθυσμού ετησίως). Η υψηλότερη επίπτωση SAB έχει καταγραφεί στις Η.Π.Α. (50/100.000 πληθυσμού ετησίως).¹

Σύμφωνα με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα που αναφέρονται στην επιδημιολογία των βακτηριαμιών στις Ευρωπαϊκές χώρες, η επίπτωση της βακτηριαμίας από MRSA ακολούθησε διφασική πορεία. Συγκεκριμένα καταγράφηκε μία τάση αύξησης το

2005 (23%) σε σχέση με το 2002 (21%) και στη συνέχεια πτώση το 2008 (19%). Στο χρονικό διάστημα 2002-2005 η ετήσια επίπτωση ήταν 7,6%. Αντίθετα για τους ασθενείς με βακτηριαμία από MSSA παρατηρήθηκε μια σταθερή αύξηση (από 12.125 σε 15.266 περιστατικά).²

Οι παράγοντες κινδύνου της βακτηριαμίας από MRSA φαίνεται να ποικίλουν σημαντικά. Ειδικότερα σε ασθενείς με νοσοκομειακή βακτηριαμία από στελέχη MRSA παρουσιάστηκαν διαφορές ανάλογα με την πληθυσμιακή ομάδα και πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου αναδείχθηκαν: η ηλικία, η διάρκεια της νοσηλείας πριν την εμφάνιση βακτηριαμίας, η μηχανική αναπνοή, καθώς και η ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα.³ Σε ασθενείς με βακτηριαμία από στελέχη MRSA της κοινότητας, η νοσηλεία σε οίκους ευγηρίας ανευρέθηκε ως ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου.⁴

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίπτωση της βακτηριαμίας από στελέχη MRSA και methicillin sensitive *S. aureus* (MSSA), η σχέση με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φύλο, ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ανοσοκατα-

στολή, σακχαρώδη διαβήτη, αιμοκάθαρση, κακοήθεια και πρόσφατη χειρουργική επέμβαση), καθώς και με την έκβαση (χρόνος αρνητικοποίησης αιμοκαλλιεργείων, διάρκεια πυρετικής κίνησης και νοσηλείας και θνητότητα) σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν το χρονικό διάστημα 2009-2014 σε τριτοβάθμιο γενικό νοσοκομείο. Επιπλέον, διερευνήθηκε η ευαισθησία στα χορηγούμενα αντιμικροβιακά φάρμακα που είχαν συμπεριληφθεί, τόσο στα εμπειρικά, όσο και στα στοχευμένα θεραπευτικά σχήματα.

Υλικό-Μέθοδοι

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν ασθενείς όλων των ηλικιών με βακτηριαιμία από MRSA και MSSA, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν το χρονικό διάστημα 2009 έως 2014 στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν η πολυμικροβιακή αιτιολογία της βακτηριαιμίας, καθώς και η αδυναμία ανεύρεσης και συλλογής δεδομένων για ορισμένους από τους ασθενείς της μελέτης.

Η επώαση των αιμοκαλλιεργείων έγινε στο αυτοματοποιημένο σύστημα BacT/ALERT (Biomérieux) και η ταυτοποίηση των στελεχών, όπως και ο προσδιορισμός των ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων (Minimal Inhibitory Concentration, MIC) στον αυτοματοποιημένο σύστημα VITEK II (Biomérieux). Τα όρια ευαισθησίας ορίστηκαν με βάση τις οδηγίες του Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Στην μελέτη συμπεριλήφθηκε μόνο το πρώτο δείγμα από τις θετικές αιμοκαλλιέργειες και οι συγκεκριμένοι ασθενείς καταγράφηκαν μία και μόνο φορά.

Ειδικότερα έγινε καταγραφή του φύλου, της ηλικίας, του υποκείμενου νοσήματος, της ημερομηνίας λήψης του δείγματος, όπως και συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου (ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα, αιμοκάθαρση, ανοσοκαταστολή εξαιτίας

χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, κακοήθειας, μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων, ανεπαρκής διατροφή, σακχαρώδης διαβήτης, και πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εντός 30 ημερών). Επιπλέον, καταγράφηκαν τα εργαστηριακά τους ευρήματα, η πυρετική κίνηση κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, η εμπειρική και η τροποποιημένη αντιμικροβιακή αγωγή, η έκβαση και η θνητότητα εντός τριάντα ημερών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι παράγοντες κινδύνου εκπροσωπήθηκαν στο σύνολο τους σε ποσοστό $\geq 10\%$.

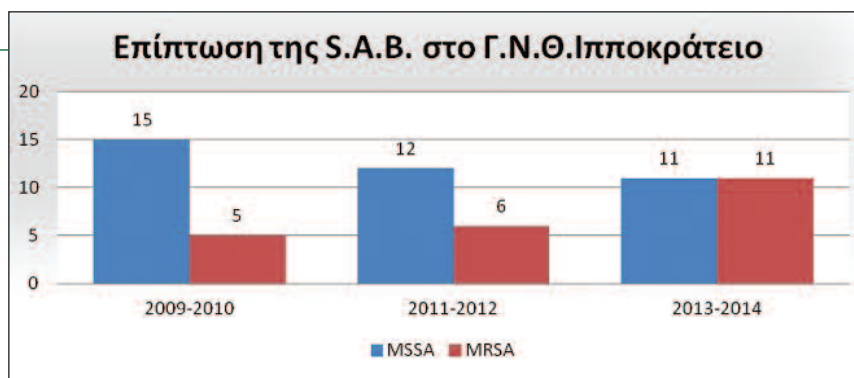
Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: 1η ομάδα Ιανουάριος 2009 - Δεκέμβριος 2010, 2η ομάδα Ιανουάριος 2011 - Δεκέμβριος 2012 και 3η ομάδα Ιανουάριος 2013-Δεκέμβριος 2014. Η κατανομή αυτή οδήγησε σε ομάδες συγκρίσιμων μεγεθών. Χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 (chi square test) και η δοκιμασία Fisher's (Exact test) για τη σύγκριση ποιοτικών μεταβλητών. Χρησιμοποιήθηκαν επίσης το λογαριθμικό μοντέλο και το γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης, για τον καθορισμό της σχέσης μεταξύ ποιοτικών, αλλά και μεταξύ ποιοτικής και ποσοτικής μεταβλητής.

Αποτελέσματα

Στο τελικό σύνολο των 60 ασθενών, οι 38 είχαν βακτηριαιμία από MSSA (63,3%) και οι 22 από MRSA (36,6%). Συγκεκριμένα: στην 1η ομάδα 15 ασθενείς με MSSAB και 5 με MRSAB, στη 2η ομάδα 12 ασθενείς με MSSAB και 6 με MRSAB και στην 3η ομάδα 11 ασθενείς με MSSAB και 11 με MRSAB. Η επίπτωση της SAB συνολικά, μετά από μία μείωση το χρονικό διάστημα 2011-2012, παρουσίασε αύξηση το 2013-2014. Η επίπτωση της βακτηριαιμίας από στελέχη MSSA, κατέγραψε μία σταθερά πτωτική τάση, ενώ η επίπτωση της βακτηριαιμίας από στελέχη MRSA μια σταθερά ανοδική τάση μετά το χρονικό διάστημα το 2009-2010 (Γράφημα 1).

Γράφημα 1

Επίπτωση των περιστατικών βακτηριαιμίας από στελέχη *S. aureus* (SAB) τις τρεις χρονικές περιόδους (2009-2010, 2011-2012, 2013-2014).



Οι ασθενείς νοσηλεύτηκαν στις κλινικές του Παθολογικού, Χειρουργικού και Παιδιατρικού Τομέα. Οι 60 ασθενείς (37 άρρενες και 23 θήλεα) που μελετήθηκαν, είχαν μέση ηλικία 59,4 έτη και εύρος ηλικίας από 1 ημέρα έως 87 έτη. Η μέση ηλικία των ασθενών με MSSAB ήταν 56,4 έτη και με MRSAB 64,1 έτη. Εκπροσωπήθηκαν όλες οι ηλικιακές ομάδες (ενήλικες, παιδιά και νεογνά). Ο μέσος χρόνος νοσηλείας ήταν 14,4 ημέρες. Τα υποκείμενα νοσήματα των ασθενών της μελέτης απεικονίζονται στον πίνακα 1. Φαίνεται ότι η βακτηριαμιά από MSSA και MRSA απαντάται συχνότερα στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Το ποσοστό των MRSA σε παιδιά και νεογνά ήταν 20%, έναντι 36,6% των ενηλίκων, και των MSSA 80%, έναντι 63,3% των ενηλίκων, και σε 3 από τα 8 παιδιά καταγράφηκε οστεομυελίτιδα (63,3%). Θρομβοπενία (<100.000 αιμοπετάλια/mm³) παρουσίασαν μόνο 3 ασθενείς, ενώ σε κανέναν ασθενή δεν παρατηρήθηκε λευκοπενία. Αύξηση της CRP μεγαλύτερη από 50 mg/dl καταγράφηκε σε 19 συνολικά ασθενείς.

Αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν, 25 ασθενείς είχαν κεντρικό φλεβικό καθετήρα (41,6%), 17 ήταν αιμοκαθαιρόμενοι (28,3%), 13 ασθενείς έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη (21,6%), 12 ήταν ανοσοκατασταλμένοι (20,0%) και 6 από αυτούς έπασχαν από κακοήθεια (10%). Οι ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα ήταν στο σύνολό τους ενήλικες και στο μεγαλύτερο ποσοστό (14/25 ασθενείς) νοσηλεύονταν στη νεφρολογική κλινική. Σε πρόσφατη χειρουργική επέμβαση είχαν υποβληθεί 11 άτομα (18,3%, 2 γυναίκες και 9 άντρες) με μέση ηλικία 62,4 έτη. Από τους παραπάνω ασθενείς στους 9 (81,8%) απομονώθηκαν στελέχη MRSA και στους δύο ασθενείς στελέχη MSSA (22,2%),

Η μοναδική αλλά πολύ ισχυρή συσχέτιση η οποία ανευρέθηκε μεταξύ βακτηριαμιάς από MRSA και των παραγόντων κινδύνου που μελετήθηκαν αφορούσε την ύπαρξη προηγηθείσας χειρουργικής επέμβασης (OR: 9,2; CI: 1,7-48,0; P=0,001), που ήταν συχνότερη σε ασθενείς με MRSAB, σε σύγκριση με τους ασθενείς με MSSAB (πίνακας 2). Μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (βακτηριαμιά από MSSA και βακτηριαμιά από MRSA) δε βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά (P<0,05), σε σχέση με τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών οι αιμοκαλλιέργειες αρνητικοποιήθηκαν εντός 6 ημερών (73,2%), ενώ το 9,9% παρουσίασε εμμένουσα βακτηριαμιά για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 7 ημέρες. Ένα μεγάλο ποσοστό (49,9%) εμφάνισε αρνητικές αιμοκαλλιέργειες σε διάστημα μικρότερο των 2 ημερών, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στην έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών με το κατάλληλο αντιμικροβιακό σχήμα. Ειδικότερα, από τους ασθενείς με βακτηριαμιά από MRSA μόνο το 3,3% παρουσίασε εμμένουσα βακτηριαμιά άνω των 7 ημερών, ενώ από MSSA το 6,6%, και συνολικά το 13,3%. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ MRSAB και MSSAB, όσον αφορά τον χρόνο νοσηλείας στο νοσοκομείο (P=0,605), τη θνητότητα (OR:3,14; CI 0,67-14,70; P=0,131), τον χρόνο αρνητικοποίησης των αιμοκαλλιεργειών και τη διάρκεια της πυρετικής κίνησης σε σχέση με τους ασθενείς με MRSAB (OR:0,94; CI 0,83-1,07; P=0,385) (πίνακας 3).

Από τους ασθενείς της μελέτης, οι 8 (13,3%) κατέληξαν εντός 30 ημερών νοσηλείας, στο σύνολό τους άντρες, με μέση ηλικία 73,8 έτη και εύρος 55 έως 87 έτη (3 με MSSAB και μέση ηλικία 82,6 έτη και 5 ασθενείς με MRSAB και μέση ηλικία 72,4 έτη). Αξίζει να ση-

Πίνακας 1
Ιστορικό των ασθενών με βακτηριαμιά από methicillin-resistant *S. aureus* MRSA (MRSAB) και με βακτηριαμιά από methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSAB) κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο

ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΟ ΝΟΣΗΜΑ	MRSAB	MSSAB	ΣΥΝΟΛΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ
Καρδιαγγειακό νόσημα	6 (10%)	4 (6,6%)	Ουρολοίμωξη (13,3%)
Νεφρική ανεπάρκεια	7 (11,6%)	10 (16,6%)	Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού (6,6%)
Νόσημα γαστρεντερικού συστήματος	3 (5%)	5 (8,3%)	Οστεομυελίτιδα (5%)
Νευρολογική νόσος-τραυματισμός	2 (3,3%)	2 (3,3%)	Ενδοκαρδίτιδα (3,3%)
Κακοήθεια	2 (3,3%)	4 (6,6%)	Χολαγγειίτιδα (3,3%)
Αιματολογικό νόσημα	2 (3,3%)	1 (1,6%)	

Σύγκριση μεταξύ των ομάδων με βακτηριαμία από methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) και methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) σε σχέση με τους παράγοντες κινδύνου

Πίνακας 2

Μεταβλητή	Ομάδα ασθενών με MRSA	Ομάδα ασθενών με MSSA	odds ratio(C.I.)	Σύγκριση P value
Ηλικία	65,1	56,4	1,01 (0,99-1,04)	0,274
Άρρεν φύλο	13	25	0,52(0,18-1,52)	0,233
Κλινική Νοσηλείας	19	34		0,561
Μ.Ε.Θ.	3	1		
Παθολογικές Κλινικές	8	12		
Χειρουργικές Κλινικές	1	1		
Νεφρολογική Κλινική	6	13		
Παιδιατρική και Νεογνολογική Κλινική	1	7		
Σακχαρώδης Διαβήτης	6	7	1,51(0,43-5,23)	0,512
Ανοσοκαταστολή	5	7	2,5(0,5-12,8)	0,232
Αιμοκάθαρση	7	10	1,18(0,37-3,71)	0,761
Κεντρικός φλεβικός καθετήρας	12	13	2,70(0,9-7,9)	0,193
Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση	9	2	9,2(1,7-48,0)	0,001

Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ασθενών με βακτηριαμία από methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) και methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) σε σχέση με την έκβαση της λοίμωξης

Πίνακας 3

ΕΚΒΑΣΗ	ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜRSAB	ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜSAB	Odds ratio(C.I.)	ΣΥΓΚΡΙΣΗ P value
Αρνητική Α.Κ. * 2d**	14(23,3%)	16(26,6%)	0,96(0,20-4,46)	0,958
Αρνητική Α.Κ. 4d	5(8,3%)	3(5%)	3,14(0,67-14,7)	0,131
Αρνητική Α.Κ. 6d	3(5%)	3(5%)	1,70(0,31-9,24)	0,536
Εμμένουσα βακτηριαμία>7d	2(3,3%)	4(6,6%)	0,86(0,14-5,17)	0,572
Διάρκεια νοσηλείας	12,6d	15,1d	0,99(0,95-1,03)	0,605
Διάρκεια πυρετικής κίνησης	5,6d	6,1d	0,94(0,83-1,07)	0,385
Θνητότητα	5(8,3%)	3(5%)	3,14(0,67-14,7)	0,131

*Α.Κ.= Αιμοκαλλιέργεια**d days=ημέρες

μειωθεί ότι δεν κατέληξε κανένας ασθενής από τον παιδιατρικό και νεογνικό πληθυσμό. Συνολικά, η θνητότητα των ασθενών με MRSAB και τροποποιημένη αντιμικροβιακή αγωγή ήταν μεγαλύτερη από τη θνητότητα των ασθενών με MSSAB ($P=0,009$).

Τέλος, σε σχέση με την *in vitro* ευαισθησία στα χορηγούμενα αντιμικροβιακά σκευάσματα, που είχαν συμπεριληφθεί τόσο στα εμπειρικά όσο και στα τροποποιημένα θεραπευτικά σχήματα, παρατηρήθηκε με βάση το αντιβιογράμμα ευαισθησία στο σύνολο των στελεχών *S. aureus* στην βανκομυκίνη, τεϊκοπλανίνη, λινεζολίδη, δαπτομυκίνη και τιγκεκυκλίνη. Εξαιρεση αποτέλεσε μόνο ένα στέλεχος MSSA (τιμή MIC για την βανκομυκίνη=2μg/ml). Επίσης η πλειοψηφία των στελεχών MRSA παρουσίασε αντοχή στο αντιβιοτικό κλινδαμυκίνη, σε αντίθεση με τα στελέχη MSSA, ενώ η συντριπτική πλειοψηφία των στελεχών του *S.aureus* (<5%) παρουσίασαν ευαισθησία στην τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (πίνακας 4).

Συζήτηση

Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη 60 ασθενών, όλων των ηλικιακών ομάδων με βακτηριαμία από στελέχη MRSA και MSSA, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στο τριτοβάθμιο γενικό νοσοκομείο το χρονικό διάστημα 2009 έως 2014.

Η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση αποτελεί τον μοναδικό παράγοντα κινδύνου MRSAB, όπως προκύπτει από την τρέχουσα μελέτη. Το παραπάνω αποτέλεσμα πιθανόν να οφείλεται στο μικρό αριθμό ασθενών που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη, καθώς και στην χαμηλή εκπροσώπηση των παραγόντων κινδύνου. Τα αποτελέσματα μας συμφωνούν με μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας, με μεγαλύτερο συνολικό αριθμό SAB και μεγαλύτερο αριθμό MRSAB.

Η διεθνής βιβλιογραφία έχει αναδείξει ως στατιστικώς σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για βακτηριαμίες από στελέχη MRSA την ηλικία, την ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα³ και το φύλο.¹ Το άρρεν φύλο υπήρχε σε μεγάλη αναλογία στην συγκεκριμένη μελέτη (37 άρρενες έναντι 23 θηλέων), δεν ανευρέθηκε όμως ως στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου μεταξύ των δύο ομάδων, όπως και η ηλικία, που υπερέβαινε και στις δύο ομάδες τα 65 έτη. Σε έρευνα στην οποία η ηλικία ήταν στατιστικά σημαντικός παράγοντας, το φύλο, η αιμοκάθαρση, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα δεν είχαν καμία στατιστική σημασία για την εμφάνιση MRSAB, όπως και στην τρέχουσα μελέτη.⁴ Σε άλλη μελέτη η ηλικία και η νεφρική ανεπάρκεια παρουσίασαν στατιστική σημαντικότητα, ενώ η ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα δεν παρουσίασε στατιστική σημαντικότητα.⁵ Σε ένα μεγάλο ποσοστό (41,6%) οι SAB στη παρούσα έρευνα, εμφανίστηκαν σε ασθενείς με

Πίνακας 4 Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ασθενών με βακτηριαμία από methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) και methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) σε σχέση με την αντιμικροβιακή αντοχή και τις τιμές MIC της βανκομυκίνης

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ	ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ MRSA	ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ MSSA	Odds ratio(C.I.)	P value
Σιπροφλοξασίνη	13(59,0%)	3(7,8%)	12,36(2,94-51,98)	0,0001
Τετρακυκλίνη	5(22,7%)	4(10,5%)	2,29(0,54-9,62)	0,249
Τριμεθοπρίμη- Σουλφαμεθοξαζόλη	1(4,5%)	1(2,6%)	1,63(0,09-27,51)	0,730
Κλινδαμυκίνη	15(68,1%)	6(15,7%)	6,66(2,06-21,56)	0,0001
Βανκομυκίνη-MIC 0,5μg/ml	15(44,1%)	19(55,8%)	0,95(0,52-1,71)	0,112
Βανκομυκίνη-MIC 1μg/ml	7(28%)	18(72%)	1,01(0,56-1,84)	0,164
Βανκομυκίνη-MIC 2μg/ml	–	1(100%)	2,19(0,35-13,48)	0,467

κεντρικό φλεβικό καθετήρα, οι οποίοι στην πλειοψηφία τους ήταν ασθενείς σε αιμοκάθαρση, υποδεικνύοντας την πιθανή πύλη εισόδου. Σε άλλη μελέτη το ποσοστό αυτό ήταν ακόμη μεγαλύτερο (62,6%),⁶ αποτελώντας παράγοντα κινδύνου για MRSAB σε αντίθεση με την τρέχουσα μελέτη. Το παραπάνω αποτέλεσμα οφείλεται εν μέρει στο μικρότερο ποσοστό MRSAB σε σχέση με την συγκεκριμένη έρευνα.

Σε μια μικρή μελέτη ασθενών σε Μ.Ε.Θ. και μικρή αναλογία MRSA, δεν βρέθηκε κανένας παράγοντας κινδύνου (από αυτούς που εξετάστηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη) που να διαφοροποιεί τους ασθενείς των δυο ομάδων.⁷ Το παραπάνω αποτέλεσμα συμπίπτει με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, λόγω του μικρού αριθμού ατόμων που συμπεριλήφθησαν, με εξαίρεση την προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση που δεν μελετήθηκε ως παράγοντας κινδύνου.

Σε μια πολυκεντρική, πολυπληθυσμιακή μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθησαν νοσοκομεία διαφόρων χωρών (Ν. Κορέα, Ινδία, Κίνα, Βιετνάμ, Ταιβάν, Ταϊλάνδη, Σρι- Λάνκα, Φιλιππίνες, και Χονγκ Κονγκ) έχει περιγραφεί ισχυρή στατιστική εξάρτηση μεταξύ MRSAB και θνητότητας εντός τριάντα ημερών, ακόμη και μετά την απαλοιφή των επιβαρυντικών παραγόντων της ομάδας MRSAB.⁸

Στις περισσότερες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας, η θνητότητα στους άντρες, ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τις γυναίκες.¹ Εξαίρεση αποτελεί μία μελέτη με μεγάλο αριθμό ατόμων στην οποία δεν ανευρέθηκε ως παράγοντας θνητότητας το άρρεν φύλο,⁴ ενώ σε μια άλλη μελέτη υπήρχε ίδιο ποσοστό θνητότητας στα δύο φύλα, όταν υπήρχε προσαρμογή ως προς την ηλικία.¹ Η ηλικία στις περισσότερες μελέτες ανευρέθηκε ως αδιαμφισβήτητος παράγοντας θνητότητας ασθενών με MRSAB¹ και τα ποσοστά θνητότητας των παιδιών με SAB κυμαίνονταν σε χαμηλά επίπεδα σε σχέση με τους ενήλικες (0,7% έως 18,3% έναντι 22%) σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη,⁹ ενώ σε άλλη έρευνα παιδιατρικών ασθενών συνυπήρχε σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών οστεομυελίτιδα.¹⁰ Τα ποσοστά θνητότητας των παιδιών και των νεογνών στην παρούσα μελέτη ήταν σε μηδενικά επίπεδα, γεγονός που οφείλεται αφενός μεν στο μικρό δείγμα παιδιατρικών ασθενών και αφετέρου στην έγκαιρη και στοχευμένη αντιμετώπιση.

Σε μία μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη έχει ανευρεθεί σημαντική διαφορά στον χρόνο αρνητικοποίησης των αιμοκαλλιεργείων (9 ημέρες για MRSAB έναντι 3 ημερών για MSSAB).¹¹ Σε χώρα με χαμηλό επιπολασμό MRSA το 20,2% των ασθενών με MRSAB παρουσίασαν εμμένουσα βακτηριαμία άνω των 7 ημερών,¹² ενώ η σχέση μεταξύ της MRSAB και του χρόνου νοσηλείας στο νοσοκομείο ήταν στατιστικώς σημαντική σε άλλη μελέτη.⁴

Η διάρκεια του πυρετού παρουσίασε μεγαλύτερη διάρκεια, σε ασθενείς με MRSAB σε πρόσφατη μελέτη⁷ σε αντίθεση με τη παρούσα μελέτη, όπου δεν ανευρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Όπως προκύπτει από την ανάλυση διαφόρων ερευνών, υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ τροποποιημένης αντιμικροβιακής αγωγής και θνητότητας από MRSAB.^{13,14} Ακόμη, σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη η εμπειρική αγωγή της MRSAB ήταν επιτυχής στο 66%,¹³ ενώ σε άλλη μελέτη η βανκομυκίνη συμπεριλήφθηκε στο εμπειρικό σχήμα στο 86,9% των ασθενών.¹⁴ Στην παρούσα έρευνα η βανκομυκίνη συμπεριλήφθηκε σε μικρό αριθμό ασθενών με MRSAB (27,2%) στο εμπειρικό σχήμα, ενώ μονοθεραπεία με βανκομυκίνη, ακολουθείται σε ένα πολύ μικρό ποσοστό (14,7%), σε αντίθεση με τις κατευθυντήριες οδηγίες του IDSA (Infectious Diseases Society of America).¹⁵

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, η στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ τροποποιημένης αντιμικροβιακής αγωγής και θνητότητας από MRSAB στην τρέχουσα μελέτη, μπορεί να οφείλεται στην περιορισμένη χρήση της βανκομυκίνης στο εμπειρικό σχήμα. Αντιθέτως η περιορισμένη χρήση της βανκομυκίνης, αλλά και άλλων αντιμικροβιακών χημειοθεραπευτικών, όπως η τιγκεκυκλίνη, η δαπτομυκίνη και η λινεζολίδη έχει οδηγήσει στην απουσία ανθεκτικών στελεχών στα παραπάνω αντιβιοτικά. Σε πρόσφατη έρευνα σε όλα τα στελέχη που απομονώθηκαν από MRSAB, παρατηρήθηκε ευαισθησία σε τιγκεκυκλίνη, λινεζολίδη, και δαπτομυκίνη αλλά και στην βανκομυκίνη, με ανώτατο όριο της MIC της βανκομυκίνης το 1,5 μg/ml.¹⁶

Η παρούσα μελέτη υπόκειται σε κάποιους περιορισμούς, όπως το σχετικά περιορισμένο δείγμα ασθενών καθώς και το γεγονός ότι ήταν αναδρομική, με αποτέλεσμα, να μην υπάρχει διευκρίνιση για την πορεία ορισμένων περιστατικών και διαχωρισμός των στελεχών σε νοσοκομειακά και κοινότητας.

Συμπερασματικά, η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση εντός 30 ημερών αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για βακτηριαμία από MRSA σε σχέση με τη βακτηριαμία από MSSA. Η θνητότητα, ο χρόνος νοσηλείας και αρνητικοποίησης των αιμοκαλλιεργείων, καθώς και η διάρκεια του πυρετού δεν επηρεάζονται από το είδος της βακτηριαμίας (MSSA έναντι MRSA).

Σύγκρουση συμφερόντων

Κανένας εκ των συγγραφέων δεν δηλώνει οποιαδήποτε σύγκρουση συμφερόντων.

Ευχαριστίες

Επιθυμούμε να ευχαριστήσουμε το επιστημονικό συμβούλιο, τους διευθυντές των Τμημάτων, το ιατρικό προσωπικό καθώς και τους ασθενείς του Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειου, για την συνεργασία τους.



Summary

Epidemiological study of bacteraemia of methicillin sensitive and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains in a tertiary hospital

Eleni Ismyrli,¹ Lemonia Skoura², Charalampos Antachopoulos³, Emmanuel Roilidis³

¹Department of Microbiology, Hippokration Hospital, Thessaloniki

²Department of Microbiology, AHEPA Hospital, Thessaloniki

³Third Department of Pediatrics, Aristotle University, Hippokration Hospital, Thessaloniki

Aim of the study: The aim of this retrospective study, was to study the incidence of bacteraemia of *Staphylococcus aureus* (methicillin sensitive *S. aureus*-MSSA and methicillin resistant *S. aureus*-MRSA) in a tertiary hospital and the relationship between bacteraemia of MRSA (MRSAB) and bacteraemia of MSSA (MSSAB) with risk factors (age, gender, central venous catheter, immunosuppression, diabetes mellitus, haemodialysis and recent surgery), with antimicrobial resistance, as well as with outcome (time to negativity of blood cultures, duration of hospitalization, fever, and 30 day-mortality).

Material-Methods: During the period 2009-2014, at tertiary-care general hospital Hippokration of Thessaloniki, demographics and relevant clinical data were retrieved from the database and cross-referenced with the patients' medical files. Chi square and Fischer's Exact test were used for comparison of categorical variables. Logistic regression analysis and linear regression analysis were also employed for determination of the relation between categorical and categorical with continuous variables.

Results: 60 patients were studied, 38 with bacteraemia of MSSA (63,3%), and 22 of MRSA (36,6%). There was no statistically significant difference between MRSAB and MSSAB in risk factors, with the exception of recent surgery (more frequent among MRSAB, $P=0,001$). Additionally there was no significant difference between MRSAB and MSSAB, in time to negativity of blood cultures, duration of hospitalization and fever, as well as in 30-day mortality. There were no strains of MRSA and MSSA with resistance to vancomycin, teicoplanin, linezolid, daptomycin and tigecyclin. **Conclusions:** MRSAB and MSSAB share common risk factors and exhibit similar outcome. Recent surgery is more common among patients with MRSAB.

Key words

Bacteraemia, methicillin sensitive *S.aureus*-MSSA, methicillin resistant *S. aureus*-MRSA, risk factors, outcome, antimicrobial therapy



Βιβλιογραφία

1. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25:362-86.
2. de Kraker MEI, Jarlier V, Monen JC, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19:860-8.
3. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control.* 2007; 35:183-9.
4. Libert M, Elkholti M, Massaut J, Karmali R, Mascart G, Cherifi S. Risk factors for methicillin resistance and outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in a Belgian University Hospital. *J Hosp Infect.* 2008; 68:17-24.
5. Ribas RM, Freitas C, Filho PG. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in a tertiary care hospital: Risk factors, overall mortality and antimicrobial resistance. *Int J Med Med Sci* 2009;1:412-7.
6. Pogorzelska-Maziarz M, Furuya EY, Larson EL. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia differ depending on the control group chosen *Epidemiol Infect* 2013; 141: 2376-83.
7. Ho KM, Robinson JO. Risk factors and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in critically ill patients: a case control study. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37:457-6.
8. Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom JS, *et al.* A Clinical impact of methicillin resistance on outcome of patients with *Staphylococcus aureus* infection: stratified analysis according to underlying diseases and sites of infection in a large prospective cohort. *J Infect.* 2010; 61:299-306.
9. Hakim H, Mylotte JM, Faden H. Morbidity and mortality of *Staphylococcal* bacteremia in children *Am J Infect Control* 2007; 35:102-5.
10. Vanderkooi OG, Gregson DB, Kellner JD, Laupland K. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in children: A population-based assessment *Paediatr Child Health* 2011; 16:276-80.
11. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, *et al.* Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006; 355:653-65.
12. Forstner C, Dungal C, Tobudic S, Mitteregger D, Lagger H, Burgmann H. Predictors of clinical and microbiological treatment failure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: a retrospective cohort study in a region with low MRSA prevalence. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:E291-7.
13. Gasch O, Camoez M, Dominguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, *et al.* Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19:1049-57.
14. Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, *et al.* Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:2658-65.
15. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, *et al.* Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011; 52:e18-55.
16. Lewis T, Chaudhry R, Nightingale P, Lambert P, Das I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, outcome and laboratory characteristics in a tertiary referral center in the UK. *Int J Infect Dis* 2011; 15:e131-5.

