

Grzybicze zakażenia szpitalne – narastające zagrożenie

***Marcin Ciszewski, Tomasz Czekaj**

Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Diagnostyki Mikrobiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Eligia M. Szewczyk

HEALTHCARE-ASSOCIATED FUNGAL INFECTIONS – A RISING THREAT

Summary

Healthcare-associated infections (HAI) have always been inevitably lined with medicine. They are usually caused by bacteria, viruses or fungi. The frequency of HAI reaches a few percent among hospitalized patients and is relatively stable. However, in the past few years, the percentage of fungal infections has increased remarkably. Some of these infections are exogenous, caused by insufficient application of sanitary and aseptic procedures, but most of them are endogenous. They are caused by physiological fungal flora, notably *Candida albicans*. In case of immunodeficiency or impaired balance between bacteria and fungi in patient's gastrointestinal system, which in turn is often caused by a wide-spectrum antibacterial therapy, fungi obtain an opportunity for an aggressive expansion. Invasive candidiasis leads to many serious complications and has a mortality rate of about 40%. Treatment is usually conducted according to already published and shown in this paper, guidelines. Although a complete elimination of healthcare-associated infections doesn't seem feasible, it is essential to minimize the risk of fungal HAI. Some of ways of achieving that involve a reasonable antibacterial therapy as well as a thoughtful usage of antifungal drugs, in order to avoid selection of multiresistant strains, extremely difficult to cure in medical practice.

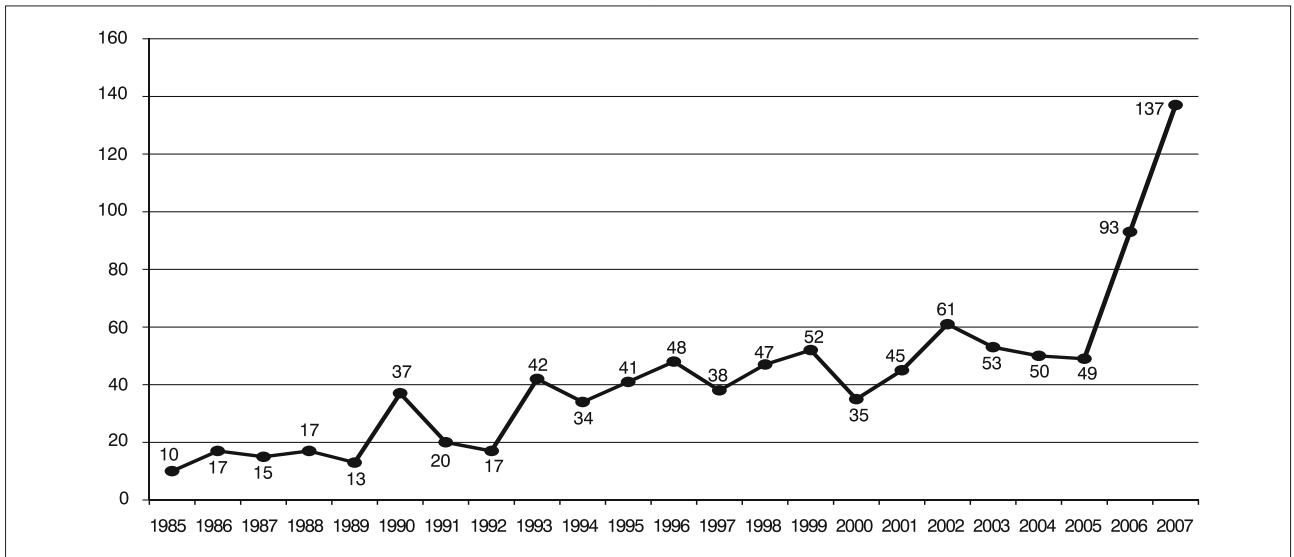
Key words: mycoses, hospital infections, antifungal agents

Zakażenie szpitalne to każde zakażenie drobnoustrojem, które nastąpiło w szpitalu i ujawniło się w okresie pobytu w szpitalu lub po jego opuszczeniu, a zostało spowodowane przez udokumentowany czynnik chorobotwórczy, pochodzący od innego chorego lub pracowników szpitala, lub przez endogenny czynnik mikrobiologiczny (1) – to najbardziej popularna definicja tego pojęcia. Pokrywa się ona w znacznej części z definicją ustawową zawartą w Ustawie z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (2). Zakażenia szpitalne, mimo iż niosą poważne zagrożenie dla pacjentów najczęściej obarczonych równoległe innymi schorzeniami, są zjawiskiem w zasadzie niemożliwym do wyeliminowania – można jedynie zredukować ryzyko ich wystąpienia.

Statystyki pokazują, iż w warunkach polskich co najmniej 5-10% pacjentów jest narażonych na zakażenia szpitalne o różnej etiologii, a roczny koszt leczenia tych zakażeń wynosi blisko 800 mln zł (3). Podobny odsetek notowany jest w państwach Unii Europejskiej (ok. 7%) (4) czy w USA (ok. 5%) (5). Wśród czynników etiologicznych tego typu zakażeń wciąż dominują bakterie (m.in. gronkowce złociste, gronkowce koagulazoujemne, pałeczki ropy błękitnej), ale z roku na rok coraz większy odsetek stanowią zakażenia grzybicze. W wielu krajach Europy, grzyby z gatunku *Candida albicans* wyprzedziły bakterie

Escherichia coli i wiodą prym wśród czynników wywołujących szpitalne zakażenia dróg moczowych (4, 6). Wśród grzybiczych zakażeń egzogennych (gdy źródło drobnoustrojów znajduje się poza organizmem pacjenta) dominują zakażenia kropidlakami z gatunków *Aspergillus flavus* i *Aspergillus fumigatus*, a wśród zakażeń endogennych, wspomniane już *Candida albicans*. Liczne publikacje naukowe odnotowują znaczny wzrost częstości zakażeń *C. albicans*, a także coraz większy udział gatunków rodzaju *Candida* innych niż *C. albicans* (7-9). Porównanie wyników w skali Europy na podstawie Raportów Epidemiologicznych ECDC jest jednak trudne ze względu na zmienną na przestrzeni lat metodologię badań, a także liczbę państw biorących udział w badaniu. Wieloletni trend dobrze obrazuje ryc. 1, prezentująca zmieniającą się z czasem liczbę przypadków zakażenia krwi drożdżakami *Candida spp.* w szpitalu uniwersyteckim w Madrycie.

Kiedy omawiany jest temat zakażeń pacjentów w warunkach szpitalnych, najczęściej kojarzone jest to z sytuacją, kiedy drobnoustroje chorobotwórcze atakujące pacjenta pochodzą od innego pacjenta albo ze środowiska szpitalnego z powodu np. niedostatecznego zachowania zasad higieny. W przypadku zakażeń grzybiczych taka droga też występuje (dotyczy to głównie zakażeń grzybami pleśniowymi, m.in. z rodzajów *Aspergillus* czy *Fusarium*), niemniej jednak



Ryc. 1. Liczba przypadków kandydemii w latach 1985-2007 w szpitalu Gregorio Marañón w Madrycie (10).

największe znaczenie mają zakażenia endogenne, a więc takie, gdzie grzyby chorobotwórcze pochodzą z organizmu pacjenta. Dotyczy to zdecydowanie najczęściej grzybów z rodzaju *Candida*, a zwłaszcza *Candida albicans*. Rzadziej występujące w Europie, choć nie mniej istotne, to m.in. *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* (1, 11). Szacuje się, że grzyby *C. albicans* stanowią składnik flory fizjologicznej jelita grubego u ponad 50% ludzi i w warunkach prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego, a także niezaburzonej bakteryjnej flory fizjologicznej, nie stanowią dla człowieka zagrożenia (12).

Szczególnie narażeni na szpitalne zakażenie grzybicze są zatem pacjenci cierpiący z powodu wrodzonych lub nabytych defektów immunologicznych (w tym osoby zarażone wirusem HIV), chorzy na choroby nowotworowe (w tym nowotwory krwi), czy też na cukrzycę. Endogennym infekcjom grzybiczym sprzyja także stosowanie leków immunosupresyjnych (np. u pacjentów po przeszczepach), radioterapii, a także chemioterapii cytostatykami. Przeniesieniu (translokacji) grzybów z jelita grubego do krwioobiegu sprzyjają wszelkie czynniki uszkodzające lub osłabiające błonę śluzową jelita grubego, w tym niektóre leki (m.in. cytostatyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne), a także przewlekłe żywienie pozajelitowe pacjenta. Ryzyko egzogennych zakażeń znacząco zwiększa stosowanie centralnych i obwodowych dróg naczyniowych, co udowodniono w wielośrodkowym badaniu wykonanym we Francji, wskazując wkłucia dożylnie jako najczęstsze wrota zakażenia krwi grzybami *Candida spp.* (13). Przyczyną objawowej infekcji grzybami z rodzaju *Candida* może stać się także szeroko widmowa terapia przeciwbakteryjna antybiotykami lub chemioterapeutykami, która zaburzy równowagę w ramach fizjologicznej flory jelita grubego. W takich warunkach grzyby zyskują możliwość do bardziej agresywnego rozrostu.

Kandydoza poantybiotykowa w pierwszej kolejności objawia się zasiedleniem przez grzyby błony śluzowej

jamy ustnej i przełyku. Można to zaobserwować pod postacią białych płytek na powierzchni błony śluzowej gardła i jamy ustnej oraz pod postacią biało-żółtawych płytek w obrębie przełyku. Towarzyszą im najczęściej owrzodzenia, a objawy obejmują ból przy przełykaniu. Kolejnym etapem w rozwoju kandydozy jest kolonizacja żołądka i jelita cienkiego, przy czym najszybciej zajmowane są istniejące już zmiany, a więc nadżerki czy owrzodzenia. Poza tym, następuje pogrubienie błony śluzowej jelita cienkiego, a do objawów należy zaliczyć biegunkę, nudności, bóle brzucha, czasem krwawienia z przewodu pokarmowego. W ostatnim, najpoważniejszym stadium, grzyby *Candida* wnikają do naczyń krwionośnych i wraz z krwią docierają do różnych narządów, tworząc w nich mikroropnie, a kandydemii (obecności grzybów z rodzaju *Candida* we krwi) towarzyszy zwykle gorączka, wysypka, zmiany w siatkówce oka, a także zespół niewydolności wielonarządowej. Śmiertelność w przypadku kandydemii szacuje się na 25-40% (14). Warto zwrócić uwagę, iż rozwojowi zakażenia sprzyja łatwość z jaką grzyby te kolonizują różnego rodzaju sztuczne wszczepy, np. sztuczne zastawki serca, stenty (1, 15).

W związku z coraz większą częstością występowania zakażeń krwi drożdżakami z rodzaju *Candida*, organizacja Infectious Diseases Society of America opracowała wytyczne leczenia inwazyjnych kandydoz w warunkach szpitalnych. Lekiem pierwszego rzutu u pacjentów bez neutropenii, w zależności od gatunku wywołującego zakażenie, jest flukonazol lub kaspofungina, a II rzutu: lipidowa postać amfoterycyny B lub woriconazol. Z kolei przy współwystępującej neutropenii lekami I rzutu są: kaspofungina lub lipidowa postać amfoterycyny B, a II rzutu: flukonazol lub woriconazol. Powyższe leki podawane są w postaci wlewów dożylnych, a ich stosowanie zalecane jest przez 14 dni od momentu uzyskania ujemnych posiewów krwi oraz ustąpienia objawów klinicznych kandydemii (16). Szczegółowe wytyczne przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Leczenie kandydozy inwazyjnej na podstawie wytycznych Infectious Diseases Society of America (14, 16).

Sytuacja kliniczna	Leczenie
Kandydemia u pacjentów z neutropenią	<p>Leczenie I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – kaspofungina roztwór do infuzji i.v. – 70 mg 1 x dziennie pierwszego dnia, później 50 mg 1 x dziennie, – lipidowe formy amfoterycyny B roztwór do infuzji i.v. – 3-5 mg/kg m.c./dobę. <p>Leczenie II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – flukonazol roztwór do infuzji i.v. – 800 mg 1 x dziennie pierwszego dnia, później 400 mg 1 x dziennie, – worykonazol roztwór do infuzji i.v. – 400 mg 2 x dziennie (dwie pierwsze dawki), później 200 mg 2 x dziennie.
Kandydemia u pacjentów bez neutropenii	<p>Leczenie I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – flukonazol roztwór do infuzji i.v. – 800 mg 1 x dziennie pierwszego dnia, później 400 mg 1 x dziennie, – kaspofungina roztwór do infuzji i.v. – 70 mg 1 x dziennie pierwszego dnia, później 50 mg 1 x dziennie. <p>Leczenie II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – lipidowe formy amfoterycyny B roztwór do infuzji i.v. – 3-5 mg/kg m.c./dobę, – worykonazol roztwór do infuzji i.v. – 400 mg 2 x dziennie (dwie pierwsze dawki), później 200 mg 2 x dziennie.
Przewlekła rozsiana kandydoza (kandydoza wątrobowo-śledzionowa)	<p>Leczenie I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – flukonazol roztwór do infuzji i.v. – 400 mg 1 x dziennie u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, – lipidowe formy amfoterycyny B roztwór do infuzji i.v. – 3-5 mg/kg m.c./dobę u pacjentów w bardzo ciężkim stanie ogólnym. Po uzyskaniu poprawy: flukonazol. <p>Leczenie II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – echinokandydy przez kilka tygodni. Później: flukonazol. <p>Czas trwania leczenia: najczęściej do kilku miesięcy.</p>

Jak już wspomniano, zakażenia szpitalne były, są i będą obecne, należy jednak podejmować wszelkie działania, aby częstość występowania takich zakażeń ograniczyć. Bezsprzeczną kwestią jest dbanie o zasady higieny pomieszczeń szpitalnych i prawidłowe warunki sterylizacji narzędzi np. chirurgicznych, a także zachowanie warunków aseptycznych ze strony personelu szpitalnego. Trzeba jednak zwrócić uwagę na kwestie, które zdecydowanie rzadziej są poruszane. Jedną z nich jest racjonalna antybiotykoterapia, aby nie doprowadzać do selekcji w warunkach szpitalnych szczepów wielo-opornych, a także nie eradykować fizjologicznej flory bakteryjnej pacjentów, stwarzając tym samym ryzyko inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Temat racjonalnej antybiotykoterapii dotyczy zarówno leków przeciwbakteryjnych, jak i, na co należy zwrócić szczególną uwagę, przeciwgrzybiczych, gdyż liczba tych drugich jest bardzo ograniczona. Flukonazol, jako względnie

bezpieczny i dobrze tolerowany przedstawiciel grupy chemioterapeutyków przeciwgrzybiczych, stosowany jest także w ramach profilaktyki zakażeń u chorych z grup wysokiego ryzyka (tj. biorców przeszczepów narządowych, chorych z neutropenią indukowaną przez chemioterapię lub po przeszczepieniu komórek macierzystych). Niestety, częste jego stosowanie w leczeniu otwartym jako profilaktyki przy standardowej antybiotykoterapii przeciwbakteryjnej sprawiło, że coraz częściej izolowane są drożdżaki z rodzaju *Candida* odporne na flukonazol, co z kolei powoduje konieczność stosowania innych, gorzej tolerowanych przez pacjentów, leków przeciwgrzybiczych.

Pod koniec 2011 roku Ministerstwo Zdrowia podjęło działania zmierzające do rejestracji przypadków grzybiczych zakażeń szpitalnych, poprzez wprowadzenie na tzw. listę patogenów alarmowych, następujących pozycji:

- grzyby *Candida* odporne na flukonazol lub inne leki z grupy azoli lub kandyd;
- grzyby *Aspergillus* (17).

Świadczy to niewątpliwie o dostrzeżeniu tego narastającego problemu. Należy mieć nadzieję, że w ślad za tym pójdą inne działania zmierzające do realnego ograniczenia częstości grzybiczych zakażeń szpitalnych, a także wdrożenia zasad racjonalnej antybiotykoterapii, postulowanych chociażby od wielu lat w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (18, 19). □

Piśmiennictwo

- Zaremba ML: Mikrobiologia lekarska. 3rd ed. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2004: 659-705.
- Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dz.U. 2008; 234 poz 1570.
- Krysiak L: Stop zakażeniom szpitalnym. Gazeta Lekarska 2011; 248: 42-43.
- Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC): Roczny raport epidemiologiczny 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare-associated infections (HAIs) [Internet]. [cited 2014 May 05]. Available from: <http://www.cdc.gov/hai/burden.html>.
- Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC): Roczny raport epidemiologiczny 2013.
- Juyal D, Sharma M, Pal S et al.: Emergence of non-albicans *Candida* species in neonatal candidemia. *N Am J Med Sci* 2013; 5: 541-545.
- Quindós G: Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol* 2013; [cited 2014 May 05]; Epub. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270071>.
- Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F et al.: An Italian consensus for invasive candidiasis management. *Infection* 2013 [cited 2014 May 05]; Epub. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24272916>.
- Bouza E, Muñoz P: Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 87-91.
- Dzierżanowska D: Zakażenia szpitalne. A-Medica Press, Bielsko-Biala, 2008.
- McManus BA, Coleman DC: Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of *Candida albicans*. *Infect Genet Evol* 2013; 21: 166-178.
- Richet H, Roux P, Des Champs C et al.: Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 405-412.
- Rogalski P: Kandydoza przewodu pokarmowego – fakty i mity. *Gastroenterol Klin* 2010; 2: 87-97.
- Cuellar-Cruz M, López-Romero E, Villagómez-Castro JC, Ruiz-Baca E: *Candida* species: new insights into biofilm formation. *Future Microbiol* 2012; 7: 755-771.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al.: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update

by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 503-535. **17.** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 r. w sprawie listy czynników alarmowych, rejestrów zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala. Dz. U. 2011; 294 poz 1741. **18.** Hryniewicz W, Ozorowski T:

Szpitalna lista antybiotyków Propozycja kierowana do szpitali. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Narodowy Instytut Leków, Warszawa, 2011. **19.** Hryniewicz W, Ozorowski T: Szpitalna Polityka Antybiotykowa Propozycje dla polskich szpitali. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Narodowy Instytut Leków, Warszawa, 2011.

nadesłano: 07.04.2014

zaakceptowano do druku: 05.05.2014

Adres do korespondencji:

*Marcin Ciszewski
Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej
i Diagnostyki Mikrobiologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Pomorska 137, 90-235 Łódź
tel.: +48 (42) 677-93-00
e-mail: marcin.ciszewski@e.umed.lodz.pl