

# Ífarandi sýkingar af völdum *Bacillus*-tegunda á Íslandi árin 2006-2018

Anna Kristín Gunnarsdóttir<sup>1</sup> læknir

Helga Erlendsdóttir<sup>2,3</sup> lífeindafræðingur

Magnús Gottfreðsson<sup>3,4,5</sup> læknir

<sup>1</sup>Geðsviði, <sup>2</sup>sýkla- og veirufræðideild, <sup>3</sup>smitsjúkdómadeild Landspítala, <sup>4</sup>læknadeild Háskóla Íslands, <sup>5</sup>vísindadeild Landspítala.

Fyrirspurnum svarar Anna Kristín Gunnarsdóttir, [annakg@landspitali.is](mailto:annakg@landspitali.is)

## Inngangur

Ættkvíslinni *Bacillus* tilheyrja margar tegundir gram-jákvæðra stafлага baktería sem ýmist eru loftháðar eða valbundið loftfælnar og geta myndað gró við erfið vaxtarskilyrði.<sup>1,2</sup> Að undanskildum *B. anthracis* sem veldur miltisbrandi, hefur ættkvíslin í heild verið talin hafa litla meinvirkni meðal manna og er algeng orsök mengunar í sýklaræktun. Tegundin *B. cereus* getur þó valdið alvarlegum sýkingum við ákveðnar kringumstæður.<sup>1,2</sup>

Gró tegundarinnar geta þolað gríðarlega erfiðar umhverfis- aðstæður eins og hita, frost, þurrk og geislun.<sup>3</sup> Bakterían dreifist auðveldlega í mat og myndar eiturefni (*toxin*) sem valda uppköstum eða niðurgangi og tengist oft hópsýkingum eða jafnvel faröldrum.<sup>1,4,5</sup> *B. cereus* getur einnig valdið sýkingum utan meltingarvegar, meðal annars húðsýkingum, innri augnknattarbólgu, lungnabólgu og ífarandi sýkingum eins og liðsýkingum, hjartaþelsbólgu, bakteríudreyra og sýklasótt.<sup>1,2,6-8</sup> Nýburar, þeir sem eru ónæmisbældir, liggja lengi á sjúkrahúsum, nota vímuefni í æð eða eru með aðskotahluti eða opin sár/skurði eru í aukinni hættu.<sup>2,9,10</sup> Árið 2006 átti sér stað hópsýking af völdum bakteríunnar á háskóla-sjúkrahúsi í Japan en þar reyndist *B. cereus* hafa mengað lín og þvottavélar sjúkrahússins.<sup>11</sup> *B. cereus* getur einnig myndað líffækju (*biofilm*) og því enn fremur mikilvægt að fjarlægja aðskotahluti ef um blóðsýkingu er að ræða.<sup>10</sup> Þessu til viðbótar getur *B. cereus* einnig verið aukagerandi í blönduðum sýkingum með framleiðslu sinni á vefjaskemmandi eitri. Jafnframt getur bakterían haft áhrif á virkni sýklalyfja með myndun beta-laktamasa sem gerir bakteríuna ónæma fyrir penisillín- og kefalóspórínsamböndum.<sup>2,12</sup>

Forðast ætti kefalóspórín sem reynslumeðferð (*empirical treat-*

## ÁGRIP

### INNGANGUR

Bakteríur af ættkvíslinni *Bacillus* finnast víða í umhverfinu og eru almennt taldar hafa litla meinvirkni, að miltisbrandsbakteríunni *B. anthracis* undanskilinni. Oft er álitid að um mengun sé að ræða ef *Bacillus*-tegundir finnast með ræktun. Tegundin *B. cereus* getur valdið ífarandi sýkingum í mönnum en hún getur framleitt vefjaskemmandi eitur. Faraldsfræði þessara sýkinga hefur lítið verið rannsökuð.

### EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

Allar mögulegar ífarandi sýkingar af völdum *Bacillus* á Landspítala árabilið 2006-2018 voru fundnar með leit í ræktunarniðurstöðum. Farið var yfir klínískar upplýsingar þeirra sem taldir voru með mögulegar eða staðfestar sýkingar. Mat á því hvort bakterían taldist vera mengunarvaldur, mögulegur sýkingarvaldur eða staðfestur sýkingarvaldur byggðist á skilmerkjum sem höfundar settu saman. Nýgengi mögulegra eða staðfesta ífarandi sýkinga var reiknað.

### NIÐURSTÖÐUR

Á tímabilinu 2006-2018 ræktaðist *Bacillus* frá 126 einstaklingum; í blóði (116), liðvökva (8) eða heila- og mænuvökva (2). Alls voru 26 tilvik talin staðfest sýking (20,6%), 10 möguleg sýking (7,9%) og 90 mengun (71,4%). Nýgengi mögulegra eða staðfesta sýkinga var 1,4/100.000 íbúa/ár. Notkun vímuefna í æð var áhættuþáttur meðal 11/26 með staðfesta sýkingu. Algengasta birtingarmynd sýkingar var blóðsýking/sýklasótt. Bakterían var ónæm fyrir beta-laktam sýklalyfjum í 92% staðfesta sýkingartilvika en í 66% mengunar-tilvika ( $p=0,02$ ).

### ÁLYKTANIR

Mikilvægt er að taka jákvæðar ræktanir af *Bacillus* alvarlega, sérstaklega þegar um ræðir sjúklinga sem nota vímuefni í æð, hafa illkynja sjúkdóm eða eru ónæmisbældir. Mikilvægt er að taka ávallt tvö sett af blóðræktunum ef raunverulegur grunur leikur á sýkingu, til að bæta ákvarðanatöku og draga úr óþarfa sýklalyfjameðferð.

Tafla I. Skilmerki sem sett voru fram til að flokka *Bacillus*-tilfelli sem staðfesta sýkingu, mögulega sýkingu eða mengun. Einstaklingar voru taldir í flokkn- um staðfest sýking ef þeir uppfylltu eitt meiriháttar skilmerki og þrjú minniháttar skilmerki hið minnsta, eða 5 minniháttar skilmerki. Einstaklingar voru taldir í flokkn- um möguleg sýking ef þeir uppfylltu eitt meiriháttar skilmerki og tvö minniháttar skilmerki eða þrjú minniháttar skilmerki.

Meiriháttar skilmerki	Minniháttar skilmerki
≥2 jákvæðar blóðræktanir frá sama stað en á ólíkum tíma	Ein jákvæð blóðræktun, að því gefnu að <i>Bacillus</i> er talinn líklegasti orsakavaldur einkenna
≥2 jákvæðar blóðræktanir frá ólíkum stöðum á sama tíma	Ein jákvæð liðvökvaræktun, að því gefnu að <i>Bacillus</i> er talinn líklegasti orsakavaldur einkenna
Jákvæð mænuvökvaræktun og klínísk einkenni um heilahimnubólgu eru uppfyllt, auk þess sem enginn annar sýkingavaldur finnst	Hiti >38°C
≥2 jákvæðar liðvökvaræktanir frá sama stað en á ólíkum tíma	Kerfiseinkenni
	Áhættuþættir (inngrip, aðskotahlutur, ónæmisbæling og vímuefnanotkun í æð innan tveggja sólarhringa)
	Rannsóknarniðurstöður sem benda til sýkingar (hbk >10 eða <4 x 10 <sup>9</sup> , CRP >50 mg/L). Miðað við versta gildi <24 klukkustundum frá því að ræktun er tekin og ekki aðrar líklegar útskýringar
	Bruni

ment) ef gram-jákvæðir stafir vaxa frá blóði ónæmisbældra sjúklinga vegna myndunar beta-laktamasa *B. cereus*. Vankómýsin er því talið ákjósanlegt val áður en niðurstöður næmisprófa liggja fyrir.<sup>13</sup> EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) mælir með því að athuga helst næmi fyrir eftirfarandi lyfjum: vankómýsini, flúrokinólónum, imipenem, meropenem linezólíð, eryþrómysini og klindamýsini.<sup>14</sup>

*Bacillus* finnst víða í umhverfinu og getur því verið mengunarvaldur í blóðræktunum.<sup>2</sup> Í þessari rannsókn var leitast við að varpa ljósi á *Bacillus* sem orsök ífarandi sýkinga, leita leiða til að greina á milli raunverulegra sýkinga og mengunar og kortleggja nýgengi, birtingarmynd og afdrif þeirra sem greindust á Landspítala árabílið 2006-2018.

**Efniviður og aðferðir**

**Skilgreining þýðis og skráning upplýsinga**

Rannsóknin er lýsandi og afturskyggn. Upplýsinga var aflað um þá sem höfðu jákvæða ræktun á *Bacillus* frá blóði, mænuvökva eða liðvökva á 13 ára tímabili, frá 1. janúar 2006 til 31. desember 2018, á sýkla- og veirufræðideild Landspítala. Fram til ársins 2017 var bakterían tegundagreind með hefðbundnum tiltækum aðferðum. Þær helstu voru gerjunarpróf og vöxtur á valætum eins og MYP agar og *Bacillus cereus* agar. Frá og með 2017 voru allir stofnar tegundagreindir með massagreini (MaldiTof), sem er mun nákvæmari tegundagreining.

Höfundar settu saman skilmerki til að flokka tilfelli nánar sem staðfesta sýkingu, mögulega sýkingu eða mengun (tafla I). Markmiðið var að formgera klíníska nálgun þegar bakteríur af ættkvíslinni greinast í blóði, lið- eða mænuvökva. Tilfellunum var auk þess skipt í þrjú hópa á grundvelli undirliggjandi áhættuþátta og sjúkdóma: a) einstaklingar með virka sprautunotkun vímuefna, b) sjúklingar með virkan illkynja sjúkdóm (nýlega greindan og/eða á meðferð) og c) aðrir. Dæmi um undirliggjandi sjúkdóma í hópn- um „aðrir“ var langvinn lungnateppa, hjarta- og æðasjúkdóm-

ar, alkóhólismi, lyfjafíkn og geðsjúkdómar en auk þess voru þar einstaklingar sem þurftu að gangast undir inngrip eða voru með áverka. Ítarlegri upplýsingum var safnað fyrir þá einstaklinga sem voru taldir með staðfesta sýkingu eða mögulega sýkingu, þar á meðal vinnugreining í legu, hvort viðkomandi fékk hita í kringum dagsetningu jákvæðrar ræktunar, gildi á CRP, hvort grunur var um hjartaþelsbólgu, fjöldi blóðræktunarsetta sem voru tekin á hverjum tímapunkti, hvort önnur örvera ræktaðist auk *Bacillus*, hvort viðkomandi lést í þeirri legu sem *Bacillus* ræktaðist og hvort um spítalasýkingu (*nosocomial*) hafi verið að ræða.

**Tölfræði og leyfi**

Notað var Excel og tölfræðiforritið R við úrvinnslu tölfræðigagna. Tölfræði var að mestu lýsandi en auk þess var framkvæmt Fishers exact-próf til að bera saman hlutfall stofna með penisillínónæmi. Einnig var notað Kruskal-Wallis próf til að bera saman meðalaldur. Tvíhliða p<0,05 var talið marktækt. Til að reikna nýgengi var miðað við upptökusvæði Landspítala og notuð gögn frá Hagstofu Íslands og reikniforritið Excel. Leyfi fyrir rannsókninni fengust frá framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala, siðanefnd spítalans (nr: 47/2013 ásamt seinni tíma viðbót) og Persónuvernd.

**Niðurstöður**

**Sjúklingar og hópar**

Alls greindust 126 manns með *Bacillus* í blóði, mænuvökva eða liðvökva á tímabilinu. Þar af voru 117 með jákvæða ræktun frá blóði og 8 frá liðvökva en í einu tilfelli ræktaðist bakterían bæði frá blóði og liðvökva hjá sama einstaklingi. Bakterían ræktaðist frá mænuvökva í tveimur tilfellum. Eftir yfirferð sjúkragagna samkvæmt skilmerkjum (tafla I) var *Bacillus* talinn staðfestur sýkingarvaldur í 26 tilfellum, valdur að mögulegri sýkingu í 10 tilfellum en mengunarvaldur í alls 90 tilfellum (tafla II), eða 71,4%. Sjúklingar með jákvæðar ræktanir voru á aldrinum 0-93 ára, 84 karlar og 42 konur. Ekki reyndist marktækur munur á aldri sjúklinga með stað-

Tafla II. Fjöldi jákvæðra ræktana með *Bacillus* á sýklafræðideild Landspítala 2006-2018, sundurliðaður eftir því hvort um staðfesta sýkingu, mögulega sýkingu eða mengun var að ræða.

	Alls (126)	Staðfest sýking (n=26)	Möguleg sýking (n=10)	Mengun (n=90)
Blóð	116	22	9	85
Liðvökvi	7	1	1	5
Blóð og liðvökvi	1	1	0	0
Mænuvökvi	2	2	0	0

Tafla III. Fjöldi og meðalaldur tilfella þar sem talið var að *Bacillus* hafi orsakað staðfesta sýkingu, mögulega sýkingu eða verið mengunarvaldur. Einnig má sjá frekari skiptingu í flokkana vímuefnanotkun í æð, illkynja sjúkdóma og aðra auk frekari útskýringa á birtingarmyndum sýkingarinnar. Dæmi um undirliggjandi sjúkdóma í hópnum „aðrir“ var langvinn lungnateppa, hjarta- og æðasjúkdómur, alkóhólismi, lyfjafíkn og geðsjúkdómar en auk þess voru þar einstaklingar sem þurftu að gangast undir inngríp eða voru með áverka.

\*Ekki mælt hjá tveimur.

	Alls (126)	Staðfest sýking (26)	Möguleg sýking (10)	Mengun (90)
<b>Kyn</b>				
KK	84	19	7	58
KVK	42	7	3	32
<b>Aldur</b>				
Meðalaldur (staðalfrávik)	46,4 (25,7)	46,9 (18,9)	31,9 (19,1)	47,8 (27,6)
<b>Hópar</b>				
Vímuefnanotkun í æð	22/126	11/26	3/10	8/90
Illkynja sjúkdómar	30/126	6/26	4/10	20/90
Aðrir	74/126	9/26	3/10	62/90
<b>Annað</b>				
Algengasta birtingarmynd		Blóðsýking/Sýklasótt (14/26)	Blóðsýking/Sýklasótt (7/10)	
Hiti >38°C		24/26	10/10	
CRP >50 mg/L		22/24*	8/10	
Grunur um hjartaþelsbólgu		6/26	0/10	
Spítalasýkingar		7/26	1/10	
Inngrip í aðdraganda sýkingar		10/26	4/10	

festu sýkingu, mögulega sýkingu eða mengun ( $p=0,257$ ). Alls voru 23 börn í hópnum, þar af voru þrjú talin með mögulega sýkingu en eitt barn talið með staðfesta sýkingu. Nánari upplýsingar um hópna þrjú má sjá í töflu III.

Hjá sex sjúklingum þar sem bakterían var talin sýkingarvaldur vaknaði grunur um hjartaþelsbólgu í legu, miðað við skráningar og rannsóknir sem voru pantaðar, en allir höfðu þeir sögu um virka neyslu vímuefna í æð. Helstu inngríp í aðdraganda sýkingar voru skurðaðgerðir með íhlutum og liðástungur. Einn sjúklingur lést í þeirri legu sem bakterían ræktaðist og var talin orsakavaldur. Sá var talinn með staðfesta sýkingu en bakterían ræktaðist stuttu fyrir andlát og aftur við krufningu. Algengast var að sýni sem leiddi til greiningar væri tekið á bráðamóttöku, 18/36, eða helm-ingur allra tilfella mögulegra (10) og staðfesta (26) sýkinga.

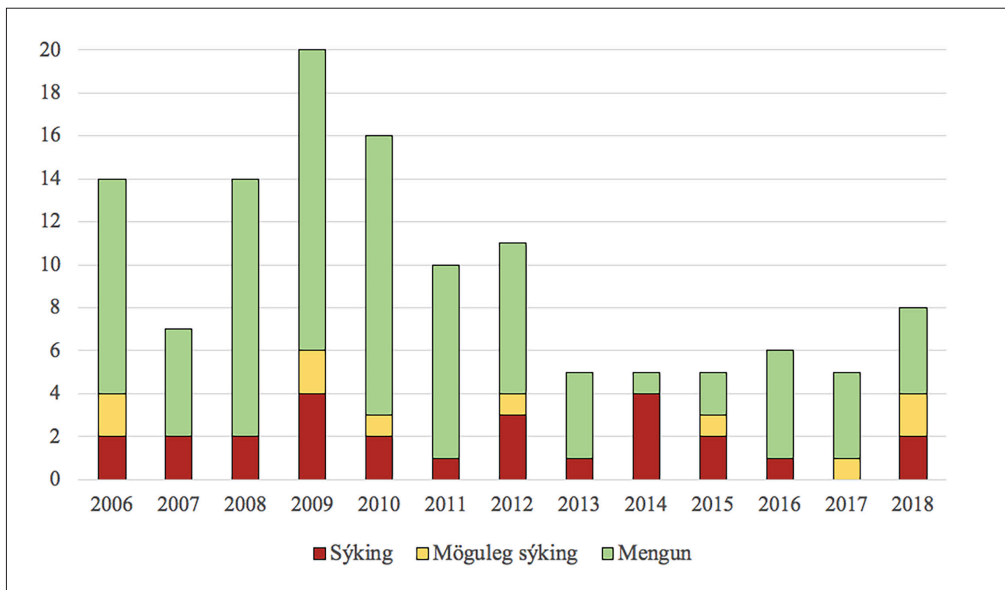
#### Ræktunarniðurstöður

Í þeim tilvikum þar sem talið var um staðfesta sýkingu að ræða ræktaðist bakterían í tveimur eða fleiri blóðræktunarsettum í 11 tilfellum en tvö eða fleiri sett voru tekin í 16/26. Þess utan, það er

þegar bakterían ræktaðist í 1/2 blóðræktunarsettum, voru ræktanir frá öðrum líkamsvökvum jákvæðar, til dæmis í liðvökva, berkjuskoli eða hráka. Í einu tilfelli ræktaðist bakterían ítrekað frá liðvökva yfir 19 mánaða tímabil.

Hjá 4/26 þeirra sem voru taldir með staðfesta sýkingu ræktaðist önnur örvera úr blóði eða liðvökva sem var ekki metin sem aðalsýkingarvaldur. Einn þeirra var sjúklingur með endurteknar liðvökvaræktanir en þar ræktaðist önnur baktería í 9/13 liðvökvaræktunum, þar á meðal kóagúlasaneikvæðir stafýlókókkar, *Citrobacter braakii*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotropomonas maltophilia* og *Escherichia hermannii*. Hjá hinum þremur ræktuðust í hverju tilfelli fyrir sig *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* og *Candida dubliniensis*. Í þeim tilvikum þar sem talið var um mögulega sýkingu að ræða voru tvö eða fleiri blóðræktunarsett aðeins tekin í 3/10 tilfellum.

Til eru 38 frystir stofnar frá tímabilinu og voru þeir skoðaðir sérstaklega á blóðagar, MYP-agar og BCS-agar. Allir 38 stofnarnir voru skoðaðir með massagreini (MaldiTof), en aðeins 7 þeirra voru frá sjúklingum með staðfesta eða mögulega sýkingu. Af þeim



Mynd 1. Fjöldi ræktana frá blóði, heila- og mænuvökva og liðvökva þar sem *Bacillus* ræktaðist á árunum 2006-2018. Rauður litur táknar staðfesta sýkingu, gulur táknar mögulega sýkingu og grænn táknar mengun.

voru allir greindir sem *B. cereus*, allir voru penisillín-ónæmir og í 4/7 var saga um neyslu vímuefna í æð, tveir voru með illkynja sjúkdóma og einn með liðsýkingu í kjölfar liðástungu.

Fjöldi jákvæðra ræktana eftir árum er sýndur á mynd 1 en þær voru flestar árið 2009. Nýgengi ífarandi sýkinga af völdum *Bacillus* yfir tímabilið reiknast sem 1,4 tilfelli/100 þúsund fbúar/ári að meðaltali.

**Meðferð**

Hlutfall ónæmra og næmra stofna milli flokkanna staðfest sýking, möguleg sýking og mengun var borið saman. Þegar samanlagður fjöldi í flokkunum möguleg sýking og staðfest sýking var borinn saman við hópinn mengun voru aukin gagnlíkindi (odds ratio, OR) að bakteríustofnar í flokkunum staðfest sýking og möguleg sýking væru ónæmir fyrir penisillíni (OR 3,7, 95% öryggisbil 1,1-15,9, p=0,02).

Þar sem bakterían var talin staðfestur sýkingarvaldur var reynslumeðferð breytt eða valin í samræmi við niðurstöður næmisprófa með tilliti til *Bacillus* í 16/26 tilfellum og 5/10 tilfellum hjá þeim sem voru taldir með mögulega sýkingu. Þegar ræktunar-niðurstöður lágu fyrir var algengasta lyfjavalid vankómýsín og klindamýsín.

**Umráður**

Sýkingar af völdum baktería af ættkvíslinni *Bacillus* eru fremur sjaldgæfar og erfitt getur reynst að skilja á milli raunverulegrar sýkingar og mengunar. Í þessari rannsókn var leitast við að leysa úr þessu með samræmdum skilmerkjum sem eru í anda þeirra skilmerkja sem notuð hafa verið til greiningar á hjartaþelsbólgu og kennd við Duke-háskóla.<sup>15</sup> Eins og vænta mátti var mikill meirihluti þessara jákvæðu ræktana talinn mengun, en engu að síður voru 36 tilfelli talin vera staðfest eða möguleg sýking. Sams konar úttekt var gerð í Frakklandi á 57 sjúklingum með sýkingu af völdum *Bacillus cereus* en ekki var farið yfir jákvæðar blóðræktanir og greint á milli sýkingar eða mengunar.<sup>16</sup> Önnur rannsókn var

gerð í Japan og sýndi mengun í 42% tilvika en þar var ekki lýst hvers konar skilmerki greindu milli sýkingar og mengunar.<sup>17</sup>

Niðurstöður rannsóknarinnar benda til þess að *Bacillus* hafi valdið tilfellum af alvarlegum sýkingum hér á landi undanfarin ár. Til stóð að greina á milli sýkingar og mengunar en nauðsynlegt þótti að bæta við þriðja flokknum „möguleg sýking“ fyrir tilfelli þar sem þetta lá ekki ljóst fyrir. Ástæða þess var að í nokkrum tilfellum var einungis tekið eitt sett af blóðræktunum og því erfiðara að skilja á milli sýkingar og mengunar. Hjá þremur einstaklingum (sem annaðhvort voru taldir með staðfesta eða mögulega sýkingu) ræktaðist bakterían úr liðvökva í kjölfar aðgerðar á hné. Þess konar sýkingum af völdum *Bacillus* hefur verið lýst.<sup>18</sup> Skurðaðgerðir, ísetning aukahluta og önnur inngrip voru algengir áhættuþættir í okkar rannsókn og er það í samræmi við erlendar niðurstöður.<sup>10,11,16</sup> Nýgengi ífarandi sýkinga af völdum *B.cereus* hefur ekki verið skoðað áður svo höfundum sé kunnugt og er okkar lýðgrundaða nálgun á nýgengi því sú fyrsta sem birt er.

Í áður nefndri rannsókn frá Japan reyndist dánartíðni eftir sýkingu af *B. cereus* vera 20%.<sup>17</sup> Hins vegar var einungis einn sjúklingur talinn hafa látist af sýklasótt vegna *Bacillus* í okkar rannsókn, hjá honum ræktaðist bakterían tveimur dögum fyrir andlát og einnig við krufningu. Mögulega var um sömu tegund/stofn að ræða en ekki var hægt að segja til um það á þeim tíma, því að stofninn var ekki geymdur og því ekki hægt að greina síðar. Með tilkomu MaldiTof-massagreinis á sýkladeild árið 2017 er nú mögulegt að tegundagreina sýni á nákvæmari hátt en áður. Sú lága dánartíðni sem hér er birt gæti skýrst af því að stór hluti þeirra með staðfesta eða mögulega sýkingu voru einstaklingar sem notuðu vímuefni í æð, eða 14/26. Rannsóknir hér á landi hafa sýnt að einstaklingar með vímuefnavanda látast sjaldan í kjölfar sýkinga af þessu tagi en ástæða þess er ekki fyllilega þekkt.

Meðal þeirra 26 sem taldir voru með staðfesta sýkingu reyndist bakterían ónæm fyrir penisillíni meðal 24/26 og hjá 7/10 meðal þeirra sem taldir voru með mögulega sýkingu (tafla IV). Þar sem *B.cereus* er ónæmur fyrir penisillíni<sup>2</sup> þóttu niðurstöðurnar áhuga-verðar. Sérstaka athygli vekur að stofnar af *Bacillus* sem voru mögulegir eða staðfestir sýkingarvaldar í þessari rannsókn voru

mun líklegri til að vera ónæmir fyrir penisillíni en þeir stofnar bakteríunnar sem voru taldir mengunarvaldar. Niðurstöður sýna mikilvægi næmisprófa því myndun beta-laktamasa hjá tegundinni *B. cereus* getur haft mikla þýðingu fyrir val meðferðar. Rétt er að leggja áherslu á að *B. cereus* er auk þess ónæmur fyrir kefalóspórínnum, þar á meðal þriðju kynslóðar. Einnig ber að hafa í huga að ómögulegt er að greina á milli *Bacillus*- og *Clostridia*-tegunda með smásjárskoðun og granslitun.

Hlutfall mengraðra sýna milli ára gæti verið vanmetið. Þannig var hlutfall jákvæðra blóðræktana af völdum *Bacillus* sem orsakast af mengun 69% árið 2010, sem er mun hærra en heildarhlutfall mengunar í blóðræktunum (37%) sama ár.<sup>19</sup> Einnig kom fram að í 40% tilvika þegar kóagúlusa-neikvæðir stafýlókókkar ræktuðust frá blóði var talið að um mengun væri að ræða.<sup>20</sup> Í ofangreindum íslenskum rannsóknum voru ekki notaðar sömu aðferðir og hér var gert. Þó *Bacillus* sé þekktur mengunarvaldur má vissulega velta því fyrir sér hvort einhver tilfellanna sem talin voru mengun í þessari rannsókn hafi í raun verið sýking. Einnig er áhugavert að í hópnum möguleg sýking eru 10/10 með hita >38°C og 8/10 með CRP >50 og gætu talist grunsamleg staðfest sýkingartilfelli. Ýmsar ástæður lágu að baki en það vóg þýngst að yfirleitt var eingöngu tekið eitt blóðræktunarsett.

Í hópi þeirra 10 sem taldir voru með mögulega sýkingu ræktaðist *Bacillus* aldrei í tveimur eða fleiri blóðræktunarsettum en tvö eða fleiri sett voru aðeins tekin í 3/10. Því má velta fyrir sér hvort bakterían hefði ræktast í fleiri settum ef þau hefðu yfir höfuð verið tekin. Í þeim tilfellum þar sem fleiri bakteríur ræktuðust var metið sem svo að aðrar bakteríur væru ekki aðalsýkingarvaldar þar sem *Bacillus* ræktaðist í fleiri blóðræktunarsettum.

Hjartapelsbólgu af völdum *Bacillus* hefur verið lýst, ýmist í tengslum við gervilokur og aðra aðskotahluti í/við hjarta eða tengt neyslu vímuefna í æð.<sup>21,22</sup> Því er vert að vera vakandi fyrir hjartapelsbólgu ef *Bacillus* ræktast í blóði hjá einstaklingi sem á við slíkan vanda að glíma og/eða er með aðskotahlut í eða við hjarta. Myndun lífhimna og mikil framleiðsla og viðloðun gróa gera *Bacillus*-sýkingar erfiðar í greiningu og túlkun, einkum ef aðskotahlutir eru til staðar. Tilvist slíkra hluta getur einnig aukið hættu á menguðum sýnum sem tekin eru til ræktunar. Með því að taka að minnsta kosti tvö blóðræktunarsett aukast líkurnar á að greina sýkingarvaldinn.

## Styrkleikar og takmarkanir

Ífarandi sýkingar af völdum *Bacillus* hafa aldrei verið skoðaðar áður á Íslandi. Útbúin voru sérstök skilmerki til að formgera nálgun á niðurstöðu jákvæðrar ræktunar. Þessi skilmerki eru ekki hafin yfir gagnrýni og þarf að prófa í öðrum efniviði sjúklinga. Einnig hefur það klínískt vægi að vekja athygli á beta-laktamamyndun *B. cereus*. Ofangreindar upplýsingar gætu stuðlað að skilvirkari meðferð og bættum vinnubrögðum við töku á sýnum til ræktunar. Helstu takmarkanir rannsóknarinnar eru að metið var afturskyggt hvort bakterían hafi valdið sýkingum samkvæmt fyrirliggjandi sjúkraskrárgögnum og aðeins var unnt að tegundargreina hluta stofnanna.

Tafla IV. Fjöldi stofna í hverjum flokki fyrir sig sem var næmur fyrir penisillíni og er sundurliðaður eftir því hvort um staðfesta sýkingu, mögulega sýkingu eða mengun var að ræða.

Heild (n=126)	Staðfest sýking (n=26)	Möguleg sýking (n=10)	Mengun (n=90)
Penisillín næmi (n=32)	2	2	28
Penisillín ónæmi (n=85)	22	7	56
Lélegt næmi ( <i>intermediate</i> ) (n=1)	0	0	1
Næmi ekki athugað (n=8)	2	1	5

## Ályktanir

*Bacillus* er fremur sjaldgæf orsök ífarandi sýkinga, bæði í samfélaginu og á sjúkrahúsum, en ónæmisbældir einstaklingar, þeir sem hafa undirgengist aðgerðir og þeir sem neyta vímuefna í æð eru í sérstakri áhættu. Í þessari rannsókn er leitast við að meta nýgengi ífarandi sýkinga með *Bacillus* á lýðgrundaðan hátt í fyrsta skipti svo höfundum sé kunnugt. Jafnframt eru settar fram tillögur að greiningarskilmerkjum til að greina á milli sýkingar og mengunar, sem er einnig nýjung og vert að prófa í öðru þýði. Ein takmörkun sem lækna þurfa að takast á við er ófullnægjandi fjöldi ræktunarsýna sem getur gert túlkun á niðurstöðum afar erfiða og matskennda. Hár fjöldi mengaðra sýna er sérstakt áhyggjuefni, en 71% allra jákvæðra ræktana voru taldar endurspegla mengun. Mengun getur kallað á viðbótarrannsóknum, auk sýklalyfjagjafar sem í raun er ónaðsynleg og þarf því að kosta kapps um að lágmarka þær.

Í ljósi þess að *Bacillus* getur lifað í gríðarlega fjölbreyttu umhverfi, myndað lífhimnur og beta-laktamasa er mikilvægt að sofna ekki á verðinum þegar bakteríunnar verður vart og þá sérstaklega þegar um er að ræða sjúklinga sem nota vímuefni í æð.

Greinin barst til blaðsins 3. júní 2021, samþykkt til birtingar 17. janúar 2022.

## Heimildir

1. Drobniowski FA. *Bacillus cereus* and related species. *Clin Microbiol Reviews* 1993; 6: 324-38.
2. Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 382-98.
3. Kutima PM, Foegeding PM. Involvement of the spore coat in germination of *Bacillus cereus* T spores. *Appl Environ Microbiol* 1987; 53: 47-52.
4. Mandell GL, Bennet JE, Tuzon DR. Other *Bacillus* species. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York 2005.
5. McDowell RH, Sands EM, Friedman H. *Bacillus Cereus*. StatPearls (internet). ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459121/- september 2020.
6. Castedo E, Castro A, Martin P, et al. *Bacillus cereus* prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2351-2.
7. Hoffmaster AR, Ravel J, Rasko DA, et al. Identification of anthrax toxin genes in a *Bacillus cereus* associated with an illness resembling inhalation anthrax. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 8449-54.
8. David DB, Kirkby GR, Noble BA. *Bacillus cereus* endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 577-80.
9. Ozkocaman V, Ozelik T, Ali R, et al. *Bacillus* spp. among hospitalized patients with haematological malignancies: clinical features, epidemics and outcomes. *J Hosp Infect* 2006; 64: 169-76.
10. Kuroki R, Kawakami K, Qin L, et al. Nosocomial bacteremia caused by biofilm-forming *Bacillus cereus* and *Bacillus thuringiensis*. *Intern Med* 2009; 48: 791-6.
11. Sasahara T, Hayashi S, Morisawa Y, et al. *Bacillus cereus* bacteremia outbreak due to contaminated hospital linens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 219-26.
12. Baron S. *Medical Microbiology* 4<sup>th</sup> edition. University of Texas Medical Branch, Galveston 1996.
13. Weber DJ, Saviteer SM, Rutala WA, et al. In vitro susceptibility of *Bacillus* spp. to selected antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 642-5.
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. [eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_11.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf?fbclid=IwAR16THRnicCEEymTx-sPFKbu4AJsonjffKN5NWZWr\\_pY6cDmskJBBLFbyJLYE](http://eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf?fbclid=IwAR16THRnicCEEymTx-sPFKbu4AJsonjffKN5NWZWr_pY6cDmskJBBLFbyJLYE) - janúar 2019.
15. Duke Criteria for Endocarditis. [reference.medscape.com/calculator/67/duke-criteria-for-endocarditis](https://reference.medscape.com/calculator/67/duke-criteria-for-endocarditis) - mars 2019.
16. Veysseyre F, Fourcade C, Lavigne J-P, et al. *Bacillus cereus* infection: 57 case patients and a literature review. *Med Mal Infect* 2015; 45: 436-40.
17. Kato K, Matsumura Y, Yamamoto M, et al. Erratum to : Seasonal trend and clinical presentation of *Bacillus cereus* bloodstream infection : association with summer and indwelling catheter. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 875-83.
18. Wiedermann CJ, Stockner J, Plattner B. *Bacillus* species infective arthritis after knee arthroscopy. *Surg Infect* 2010; 11: 555-8.
19. Hjaltadóttir K. Viðbrögð við jákvæðum blóðræktunum á Landspítala. Janúar til ágúst 2010. BS-lokaverkefni í læknisfræði við Háskóla Íslands, 2010.
20. Káradóttir HL. Kóagula neikvæðir stafýlókókkar á Landspítala. Afturvirk rannsókn á blóðsýkingum árin 2011-2016. BS-lokaverkefni í læknisfræði við Háskóla Íslands, 2018.
21. Ngow HA, Wan Khairina WM. *Bacillus cereus* endocarditis in native aortic valve. *J Infect Chemother* 2013; 19: 154-7.
22. Thomas BS, Bankowski MJ, Lau WKK. Native valve *Bacillus cereus* endocarditis in a non-intravenous-drug-abusing patient. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 519-21.

## ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/lbl.2022.03.681

### Invasive infections of *Bacillus* species in Iceland, 2006–2018

Anna Kristín Gunnarsdóttir<sup>1</sup>  
Helga Erlendsdóttir<sup>2,3</sup>  
Magnús Gottfreðsson<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Department of psychiatry, <sup>2</sup>Department of clinical microbiology, <sup>3</sup>Department of infectious diseases, <sup>4</sup>Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Iceland, <sup>5</sup>Department of science Landspítali University Hospital.

Correspondence: Anna Kristín Gunnarsdóttir, [annakg@landspitali.is](mailto:annakg@landspitali.is)

**Key words:** *Bacillus* species, *Bacillus cereus*, penicillin resistance, invasive infections, sepsis, epidemiology, diagnostic criteria.

**INTRODUCTION:** The bacterial genus *Bacillus* is widely distributed environmentally and is usually considered a low-virulence organism, except for *B. anthracis*. A blood culture positive for *Bacillus* is often looked at as contamination. Nevertheless, *B. cereus* can cause invasive infections in humans and produces harmful toxins. The epidemiology of these infections remains poorly studied.

**MATERIAL AND METHODS:** All possible invasive infections caused by *Bacillus* during 2006–2018 at Landspítali University Hospital were identified from culture results. Clinical information was used to evaluate if there was a possible infection or confirmed infection. Here, the authors propose and use clinical criteria to categorize each case as contamination, possible infection or confirmed infection. The incidence of possible or confirmed infections was calculated using hospital catchment population data.

**RESULTS:** Positive cultures of *Bacillus* sp. from sterile sites during 2006–2018 were identified from 126 patients; blood (116), synovial fluid (8) and cerebrospinal fluid (2). In total, 26 cases were confirmed infection (20.6%), 10 possible infection (7.9%) and 90 contamination (71.4%). The incidence was 1.4 cases/100.000 inhabitants/year. Injection drug use was a risk factor among 11/26 patients with confirmed infection. The most common clinical presentation was sepsis. In this study, *Bacillus* was resistant to beta-lactam antibiotics in 92% of confirmed infections and 66% of the cases considered contamination (p=0.02).

**CONCLUSION:** Positive blood cultures of *Bacillus* sp. should be taken seriously, especially among patients with injection drug use, malignancy or immunocompromised state. It is important to draw two sets of blood cultures if there is a real suspicion of an infection to establish diagnosis and avoid unnecessary antibiotic therapy.